

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

STEPHANE SCHRAMECK

Ancienne externe en premier des Hopitaux de Paris

Née à Varsovie (Pologne), le 9 Janvier 1908

LA MALADIE HEMOLYTIQUE

TRAVAIL DU SERVICE DU PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, Boulevard St-Germain, 93

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N^o

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

STEPHANE SCHRAMECK

Ancienne externe en premier des Hôpitaux de Paris

Née à Varsovie (Pologne), le 9 Janvier 1908

LA MALADIE HEMOLYTIQUE

TRAVAIL DU SERVICE DU PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, Boulevard St-Germain, 93

1936

LE DOYEN . . . ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. GLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOQUOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL Obsétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ...		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A MON PERE ET A MA MERE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE
Médecin de l'Hôpital Hérold

*En témoignage de respect, d'affection et
de reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE LAMY

Médecin des Hôpitaux

*Avec mes vifs sentiments d'estime et
de gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNE
Médecin de l'Hôpital Trousseau
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHABROL
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON
Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE BECLERE
Assistant de Gynécologie à l'Hôpital Saint-Antoine

A MESSIEURS LES DOCTEURS
JULIEN MARIE, ROBERT CLEMENT
Médecins des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LACOMME
Accoucheur des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI BONNET,
Chef des Travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté de Médecine

A MONSIEUR LE DOCTEUR EDWARD HARTMANN
Ophtalmologiste des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS
CLEMENT LAUNAY, LUCIEN PERIN,
PIERRE MOLLARET, G. SEMELAIGNE,
GEORGES HUC

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR SICARD (*in memoriam*)

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHABROL

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNE

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

INTRODUCTION

La maladie hémolytique, que nous considérons comme une affection essentiellement congénitale et héréditaire, a fait l'objet, depuis le début de ce siècle, de nombreuses publications qui sous des étiquettes diverses n'en ont envisagé que des manifestations isolées, et n'ont pas réussi à en dégager l'unité pathologique.

Successivement désignée sous les noms d'ictère infectieux splénomégalique, d'ictère chronique splénomégalique, d'ictère hémolytique congénital ou acquis, elle semble actuellement à certains auteurs devoir être rangée dans le cadre des anémies sous l'étiquette plus exacte d'après eux, d'anémie ictérigène splénomégalique, d'anémie splénique ou d'anémie hémolytique. Enfin, l'école allemande invoque actuellement plus qu'un état pathologique défini, une « constitution hémolytique ».

Nous montrerons dans ce travail que des noms et par conséquent des définitions aussi disparates doivent être groupés sous le vocable unique de « maladie hémolytique ». Ainsi les différentes manifestations et les différentes interprétations qui en ont été faites, trouvent leur place dans une entité clinique bien définie. La notion de la maladie hémolytique, tout en ayant l'avantage de réaliser la synthèse d'aspects et de faits protéiformes, fait disparaître leurs apparentes contradictions en les éclairant d'une lumière nouvelle.

Notre étude groupe 25 cas, intéressant 9 familles. L'une d'elle (obs. II) est suivie par M. le Professeur Robert Debré et M. Lamy depuis 1925. Elle a déjà fait il y a dix ans l'objet de la thèse de Mlle Baudry. Une autre observation (obs. I) se répartit sur quatre générations, plusieurs de ses membres ayant déjà été étudiés et traités dans divers services hospitaliers, en particulier dans ceux de MM. Lœderich et Fiessinger que nous remercions d'avoir bien voulu nous permettre d'utiliser leurs observations. Nous devons à la très grande obligeance de nos maîtres MM. Chabrol et Lesné d'avoir pu suivre deux familles comportant l'une trois et l'autre deux membres atteints (obs. IV et V). Enfin, M. Sémelaigne a bien voulu nous communiquer un cas particulièrement instructif de son service de l'hôpital Saint-Joseph. Nous remercions également M. Leclerc et M. L. Pellissier qui ont complété par deux cas intéressants la liste de nos observations.

En faisant l'étude de l'affection telle qu'il nous a été donné de l'observer, nous montrerons combien ses traits les plus essentiels diffèrent de la description qu'en ont faite Minkowski et Chauffard. Nous montrerons aussi que certains éléments du tableau clinique qui nous sont mal connus présentent un intérêt particulier, tels sont la courbe thermique, les manifestations cardiaques, les anomalies morphologiques et surtout l'anomalie globulaire qui, selon nous, est à la base même de l'affection. Nous pensons être les premiers, d'autre part, à avoir recherché systématiquement

quement chez les malades atteints de maladie hémolytique l'état de la moëlle osseuse par ponction sternale sur le vivant, le groupe sanguin, les anomalies du métabolisme des hydrates de carbone et de l'eau.

Nous insistons sur le fait que cette maladie congénitale et familiale, à transmission mendélienne suivant le type dominant, ne reconnaît pas, comme on le croit trop communément, une étiologie infectieuse et plus spécialement tréponémique. Son origine beaucoup plus mystérieuse paraît plutôt être du domaine des mutations brusques étudiées par les généticiens sur les lignées animales et végétales et transposables dans la lignée humaine.

Nous désirons dégager enfin de notre travail une idée plus générale et qui nous semble en harmonie avec les tendances de la médecine actuelle et peut-être de l'avenir ; tout état pathologique est mieux compris s'il est possible de le replacer dans un cadre familial. C'est une notion qui se justifie d'elle-même dans les maladies héréditaires auxquelles appartient la maladie hémolytique. Mais elle gagnerait à être généralisée et étendue. Il est en effet logique de penser qu'un héritage de prédispositions congénitales et de déficiences localisées se transmet au cours des générations au même titre que les caractères morphologiques. La connaissance du tempérament, ou de la constitution familiale viendrait ainsi compléter heureusement la classification en tempéraments individuels à laquelle se bornaient les anciens auteurs.

HISTORIQUE

La maladie hémolytique fut d'abord décrite sous le nom d'ictère hémolytique congénital.

La première observation remonte à 1900, date du premier mémoire de Von Minkowski. Celui-ci avait décrit un ictère chronique héréditaire accompagné de splénomégalie, d'urobilinurie sans pigments biliaires dans les urines, débutant dans la petite enfance et compatible avec une longue existence. Ayant de plus constaté à l'autopsie une infiltration des organes et en particulier du rein par un pigment ferrugineux, il fut le premier à parler d'hémolyse exagérée et de maladie splénique.

A la vérité, deux ans auparavant, Hayem avait déjà groupé cinq observations de malades chez lesquels les poussées d'ictère, les variations de volume de la rate, les poussées de déglobulisation formaient une entité clinique assez frappante, mais il méconnut le caractère héréditaire de l'affection, l'appela ictère infectieux chronique splénomégalique et négligea l'étude de son étiologie et de sa pathogénie.

En 1900 paraissent presque simultanément, en France, le mémoire de Gilbert, Castaigne et Lereboullet, en Allemagne celui de von Minkowski.

Dès lors les cas semblent se multiplier. Bettmann

observe un cas d'ictère intriqué avec une hémoglobinurie paroxystique, Von Krannhals constate en 1904 dans une famille plusieurs cas d'ictère répondant tous au même type, et insiste sur l'importance de l'anémie. Tous ces auteurs sont d'accord pour attribuer à la maladie une origine splénique. Citons encore les publications de Claus et Kaberlach, en 1906, n'élucidant aucun point nouveau.

Cette première étape s'étend sur une période de sept années. C'est alors qu'en 1907, la découverte par Chauffard de la diminution de la résistance globulaire du sang total, objectiva la notion déjà soupçonnée d'hémolyse ictérigène, permit de parler de manière légitime non plus d'ictère chronique, mais d'ictère congénital, non plus d'ictère splénomégalique mais d'ictère hémolytique. Quelques mois après, Chauffard et ses élèves décèlent une autre anomalie sanguine : le pourcentage élevé des hématies granuleuses dans l'ictère hémolytique.

Aussi le nom de Minkowski-Chauffard sous lequel l'ictère congénital est désigné consacre-t-il légitimement la part essentielle qui leur revient dans son identification en tant qu'entité clinique et biologique.

Un peu plus tard, entre 1907 et 1908, Widal et ses élèves, Abrami et Brûlé, attribuent moins d'importance à la notion d'hérédité et décrivent sous le nom d'ictère hémolytique acquis des accidents survenant à l'âge adulte en dehors de toute familialité. Ils rendent plus sensible la technique de la recherche de la

fragilité globulaire en mettant au point le procédé des hématies déplasmatisées.

En conclusions de leurs études, l'ictère acquis type Hayem-Widal-Abrami s'oppose à l'ictère congénital type Minkowski-Chauffard. Il semble bien que ce rappel de l'ictère infectieux d'Hayem ne marque pas un progrès, mais au contraire un recul dans l'interprétation qu'il convient de donner à cette affection.

Enfin la notion d'hémolysines, mise en valeur en 1908 par Chauffard et Troisier, oppose encore les ictères hémolysiniques aux ictères par fragilité globulaire. Nous verrons la valeur qu'il faut accorder aux hémolysines et à cette subdivision d'un même syndrome clinique.

La troisième étape de l'histoire des idées concernant l'ictère hémolytique est marquée à son début par les succès thérapeutiques incontestables obtenus par la splénectomie. La première observation en est due à Banti en 1903 ; mais Chalier, en 1909, écrit encore que « l'ictère hémolytique de par sa nature même ne comporte aucune indication chirurgicale ». Cette intervention est cependant de plus en plus pratiquée à partir de 1912, surtout par Banti et Eppinger, qui considèrent tous les symptômes de l'affection comme dus à une maladie de la rate.

En France, ce sont MM. Gilbert, Chabrol et Bénard qui publient, en 1912, la première observation de splénectomie. L'intervention réussit parfaitement. Les mêmes auteurs présentent un second cas en 1919 (obs. I).

C'est encore la splénectomie qui fait l'objet du XIX^e Congrès de Médecine en 1927. Les rapporteurs, MM. Fiessinger et Brodin, concluent que le traitement de l'ictère hémolytique congénital par la splénectomie est une méthode de choix, mais, ajoutent-ils, « elle « supprime le siège de la destruction globulaire sans « atteindre le mécanisme de la fragilité. »

Parallèlement, les études cliniques et biologiques deviennent de plus en plus nombreuses. En 1922, Meulengracht, de Copenhague, publie une monographie remarquable sur l'ictère hémolytique congénital. Lui aussi en fait une maladie purement splénique. Depuis cette publication, les travaux les plus importants sont ceux de Gänsslen, dont les vues sont généralement admises actuellement. Son école met en valeur la microcytose et en fait un signe capital pour le diagnostic. C'est Gänsslen qui, le premier, attira l'attention en 1919 sur les stigmates osseux et en particulier les malformations crâniennes qui se rattachent à la maladie hémolytique.

Noegeli considère de même que la malformation globulaire est le fait essentiel, que c'est en elle que réside la tare congénitale héréditaire. La rate ne joue pour lui dans la pathogénie de l'affection qu'un rôle secondaire. C'est à cette dernière opinion que nous nous rangeons.

Le Congrès de Médecine de 1927 tente toutefois de concilier les deux conceptions contraires splénique et sanguine en attribuant à la rate et à la moelle une responsabilité partagée dans les manifestations pathologiques de l'affection.

L'aspect physico-chimique de la question est envisagée par Beckhold, qui étudie les phénomènes colloïdaux de l'hémolyse.

Actuellement, enfin, se fait jour la doctrine humorale de l'ictère hémolytique ; successivement sont envisagés les rôles respectifs possibles d'une hormone hépatique, d'ailleurs encore du domaine de l'hypothèse, de l'hormone hypophysaire et surtout de l'hormone splénique.

En résumé, ce qui frappe dans l'évolution des idées sur l'ictère hémolytique, c'est ce perpétuel remaniement qu'elles subissent, chaque idée nouvelle, bien qu'incomplète ou en partie erronée, apportant sa contribution au travail de synthèse qui nous permet aujourd'hui d'individualiser l'affection ; si par exemple l'hypothèse de Minkowski ne nous paraît plus conforme à la réalité, c'est cependant elle qui a conduit à la première splénectomie.

CHAPITRE PREMIER

CONCEPTION CLASSIQUE DE L'ICTERE HEMOLYTIQUE

La conception classique n'envisage nullement une maladie hémolytique. Elle se borne à décrire un syndrome ictérique et splénomégalique, qu'elle différencie des autres ictères par des signes hématologiques.

Cette conception qui oppose les ictères congénitaux et les ictères acquis peut être brièvement résumée ainsi :

I. *L'ictère congénital* est familial et héréditaire.

Il fait son apparition à un âge variable, enfance ou puberté. Du type acholurique, il subit par poussées des variations d'intensité d'ailleurs peu marquée ; les matières fécales sont colorées, et contiennent de la stercobiline en excès ; l'hyperbilirubinémie est constante.

L'on observe une anémie discrète qui au moment des poussées se traduit parfois par quelques signes fonctionnels, palpitations, vertiges, et l'apparition d'un souffle extra-cardiaque.

Le foie est normal, mais au cours de l'évolution se constituent des calculs pigmentaires, ou simplement de la boue biliaire, si bien que les malades souffrent dans la majorité des cas de crises vésiculaires.

Par contre, la splénectomie est constante et considérable. Elle augmente au moment des poussées et devient alors douloureuse.

L'évolution se poursuit sans grands incidents, si l'on en excepte les crises de déglobulisation d'intensité moyenne, s'accompagnant d'asthénie, d'un peu de fièvre, alors que le foie et la rate s'hypertrophient et deviennent douloureux. Le malade, en l'absence de maladie intercurrente, peut atteindre un âge avancé.

Seul l'examen hématologique permet d'affirmer le caractère hémolytique de l'ictère.

En effet, le diagnostic de certitude se base :

sur la présence d'hématies granuleuses en grand nombre dans le sang,

la recherche de la fragilité globulaire,
celle des hémolysines.

Les auteurs s'attardent longuement à la discrimination de cet ictère avec l'ictère splénomégalique congénital et la cholémie familiale, qu'ils en séparent plus ou moins nettement.

Au point de vue étiologique, ils invoquent surtout l'hérédo-syphilis et la tuberculose.

II. *L'ictère acquis* s'oppose au précédent par son mode d'apparition.

Il n'est ni congénital, ni héréditaire, ni familial et s'observerait le plus souvent chez une femme à type infantile.

Son intensité est plus variable que dans la forme congénitale.

L'anémie plus marquée se traduit par des signes fonctionnels plus bruyants.

La rate est moins grosse.

L'examen hématologique décèle les mêmes signes.

Les crises de déglobulisation plus fréquentes, plus intenses et plus graves provoquent surtout une recrudescence de l'anémie.

L'évolution plus courte se répartit sur quelques semaines ou quelques années. La guérison en est la terminaison habituelle.

Le diagnostic différentiel se discute avec l'ictère catarrhal, l'ictère infectieux, l'ictère lithiasique et la maladie de Hanot.

Les auteurs classiques distinguent au point de vue étiologique des formes primitives sans origine morbide décelable et des formes secondaires où l'ictère apparaît à la suite d'une infection (septicémie à *perfringens*, syphilis secondaire ou tertiaire) d'une intoxication, d'une parasitose intestinale ou même d'une anémie grave.

Du point de vue thérapeutique, la splénectomie donne d'excellents résultats aussi bien dans l'ictère hémolytique acquis que dans l'ictère congénital.

CHAPITRE II

CLINIQUE

A la conception classique toute entière axée sur l'ictère splénomégalique, nous opposons la description clinique de la maladie hémolytique telle qu'elle se dégage de nos observations.

Si l'ictère, bien qu'il n'ait pas la constance que lui attribuaient les classiques, constitue le symptôme majeur de l'affection, il ne constitue néanmoins qu'un signe entre plusieurs autres que l'on rencontre presque toujours associés. Tels sont :

- l'anémie et les troubles cardiaques ;
- la splénomégalie et les adénopathies ;
- les anomalies morphologiques ;
- enfin les signes fournis par les examens de laboratoire, dont les plus importants sont les stigmates hématologiques.

I. — L'ictère

Les malades sont atteints d'un ictère en général léger, jaune clair, teintant téguments et muqueuses. S'il revêt parfois l'aspect d'un ictère franc, il n'apparaît le plus souvent que comme un subictère.

Son caractère primordial est de subir des variations constantes dans son intensité, soit légères d'un jour à l'autre, soit plus importantes et par poussées ; c'est bien souvent au cours d'une de celles-ci qu'on est ap-

pelé à pratiquer un examen clinique, surtout chez l'enfant où la première poussée ictérique ou subictérique apparaît seule ou associée à d'autres signes de la maladie et attire pour la première fois l'attention.

Parmi les facteurs déclenchant des paroxysmes ictériques, on a souligné le rôle de la fatigue, des émotions, des épisodes génitaux. Ce sont les mêmes que ceux que l'on observe à l'origine des poussées de déglobulisation.

Aucun des signes habituels de rétention biliaire n'accompagne l'ictère ; il n'y a ni bradycardie, ni prurit, ni xanthelasma. Les urines sont limpides, d'abondance normale ; si parfois leur volume est réduit et leur couleur rougeâtre, cet aspect ne rappelle en rien celui qu'elles présentent dans les ictères par obstruction. Elles ne contiennent pas de sels biliaires, mais par contre et dans tous les cas une quantité notable d'urobiline. Jamais elles ne donnent la réaction de Gmelin. L'ictère est donc du type acholurique. Cependant la présence de bilirubine a été souvent signalée à la suite de crises importantes de déglobulisation.

Les selles restent colorées, parfois même elles sont plus foncées que normalement. L'examen clinique les montre riches en stercobiline.

Tels sont les caractères de l'ictère dans la maladie hémolytique, mais s'il constitue comme nous l'avons dit son signe majeur, il n'en résulte nullement qu'il doive en être considéré dans tous les cas comme une manifestation essentielle.

La maladie hémolytique peut en effet exister sans ictère et c'est une des notions nouvelles qui résulte de nos observations.

Nous montrerons dans un autre chapitre la fréquence de ces formes anictériques dont l'importance est considérable pour justifier la conception d'une maladie hémolytique débordant le cadre étroit de l'ictère dans lequel on avait prétendu l'enfermer.

II. — L'anémie

L'anémie constitue le deuxième signe majeur, quoique également inconstant, de la maladie hémolytique. Elle est en général assez légère et son association à l'ictère pourrait la faire aisément méconnaître. Elle lui donne cependant un caractère « d'ictère pâle » qui est assez frappant pour attirer l'attention, faire examiner attentivement les muqueuses et surtout compléter l'examen clinique par une numération globulaire. Parfois, au contraire, l'anémie est très marquée, faisant passer l'ictère au second plan. Quoi qu'il en soit, l'association de l'ictère et de l'anémie donne une impression assez particulière que l'on retrouve d'un malade à l'autre.

Ce que nous avons dit des fluctuations du degré de l'ictère chez un même malade ne peut qu'être répété au sujet de l'anémie. Ses oscillations commandent l'aspect évolutif de l'affection. Quand l'anémie est légère, elle ne gêne en rien l'existence des malades. A un degré de plus, et bien souvent par périodes, elle se manifeste par une fatigue générale, des palpitations,

de la dyspnée au moindre effort. Enfin, sous l'influence de causes parfois minimes ou même sans cause apparente, elle atteint d'une manière foudroyante la plus haute gravité dans ces crises aiguës de déglobulisation qui grèvent à elles seules le pronostic de la maladie. (Obs. VI, VII).

Lorsqu'il ne s'agit plus de crise aiguë, mais d'une destruction globulaire agissant de manière chronique et persistante, l'état du malade a pu simuler celui d'une anémie pernicieuse. (Obs. I).

L'on ne saurait trop insister sur ce que l'anémie et l'ictère ne présentent aucun parallélisme au cours de l'évolution de la maladie. Il semble en effet que si tous deux ressortissent bien à la même cause, l'hémolyse, ils dépendent quant au degré de leur manifestation du bon fonctionnement du foie, de la moelle osseuse et du rein.

III. — Les troubles cardiaques

Ils font partie d'une manière presque constante du tableau clinique, quand celui-ci comporte de l'anémie.

Les malades se plaignent de dyspnée, d'effort, de palpitations, de tachycardie qui les gênent au moment des poussées ou même au moment des bonnes périodes.

Un souffle cardiaque est de constatation banale en dehors même des formes avec anémie marquée. On l'entend à la pointe, parfois il est mieux perçu à la base. Il a tous les caractères d'un souffle anor-

ganique, superficiel, doux, sans propagation, et variant avec les positions du malade.

Ces caractères peuvent ne pas être aussi nets et nous verrons que les diagnostics erronés d'insuffisance mitrale rhumatismale et d'endocardite maligne sont fréquemment posés.

On sait les discussions qu'a soulevé l'interprétation des souffles anémiques.

Pour Potain et les classiques, il y aurait chez les anémiques un va et vient des bords pulmonaires rythmé par un cœur petit et expansif. C'est là une explication bien peu satisfaisante.

Actuellement on croit plutôt à des modifications de l'écoulement sanguin faisant vibrer les parois du muscle cardiaque. Il s'agirait donc de modifications purement liquidiennes, en rapport avec la déglobulisation et la diminution de la viscosité sanguine qui en résulte.

En effet, ces troubles s'atténuent à mesure que l'anémie s'améliore et que le taux de la déglobulisation s'abaisse.

Par ailleurs, à un degré de plus, peuvent s'observer un assourdissement des bruits ; une hypotension de la minima ; une augmentation du volume du cœur correspondant à des modifications du tonus et à une insuffisance du muscle cardiaque (Obs. II) qui est attribuée par M. Laubry à un défaut de nutrition qualitative du cœur.

Les tonicardiaques semblent avoir dans ces cas une influence plus heureuse que les reglobulisants.

Quel que soit leur degré, tous ces signes cardiaques disparaissent quand l'état du malade s'améliore ; c'est là leur caractère fondamental. Cependant, les autopsies pratiquées à la suite de crises d'anémie aiguë suivies d'une issue fatale ont montré une dégénérescence graisseuse du cœur avec dilatation du ventricule gauche.

IV. — La splénomégalie

L'examen clinique met en évidence d'une manière presque constante la splénomégalie. Rappelons que la première communication de Minkowski présentait l'affection sous le titre même de : *ictère chronique splénomégalique*.

L'hypertrophie de la rate affecte d'ailleurs des degrés divers. Seulement percutable chez certains malades, elle est chez d'autres facilement palpable. Elle atteint même dans la majorité des cas un volume considérable descendant dans la fosse iliaque et déformant l'abdomen. Dans son ensemble, elle ne subit pas de déformation, on la sent lisse, de consistance élastique ; elle est indolore entre les poussées. En effet, elle suit de près dans son volume les variations évolutives de l'ictère et de l'anémie et c'est après les crises qu'on la sent le mieux, plus large, plus ferme et plus tendue.

Les cas ne manquent pas cependant où on a fait le diagnostic d'ictère hémolytique sans grosse rate (30 % des cas pour Benjamin et Sluka). (Notre Obs. III, Théodosie F.). Peut-être faut-il alors accuser dans

ces cas un examen trop superficiel ou un élargissement en largeur ou en profondeur passant inaperçu sous le gril costal.

Enfin, si la splénomégalie coexiste le plus souvent avec les autres signes de la maladie, elle peut être isolée. Son existence et son degré d'ailleurs ne correspondent nullement à la gravité évolutive de l'affection.

Allant de pair avec l'augmentation de volume de la rate, il n'est pas rare de trouver un foie légèrement hypertrophié en dehors de toute complication hépatique, mais il n'est alors ni dur, ni déformé, ni douloureux. Comme la rate, il augmente souvent de volume au moment des poussées évolutives et peut à ce moment devenir douloureux. Mais ses variations sont beaucoup moins nettes. Son hypertrophie peut être limitée au lobe gauche.

Dans les cas extrêmes, l'abdomen est véritablement déformé par l'hypertrophie des deux organes et impose au sujet, surtout s'il s'agit d'un enfant, une attitude légèrement lordotique. (Obs. II).

Chez les malades splénectomisés, le foie reprendrait ses dimensions normales.

V. — Les adénopathies

Un examen systématique nous a permis de mettre en valeur dans un nombre important de cas (Obs. I, II, III, IV), des adénopathies plus ou moins marquées. Elles ont une topographie irrégulière, carotidienne, axillaire ou inguinale. Les ganglions sont au maxi-

mum du volume d'une petite noix, bien limitée, inégaux, durs et non douloureux. Nous ne les avons notés que chez les enfants.

Loin de les considérer comme un signe banal à cet âge de la vie, nous pensons qu'ils constituent un signe important par sa signification physio-pathologique. On peut les interpréter comme une adaptation particulière des ganglions à la maladie, et à la destruction globulaire. En faveur de cette interprétation est le fait que l'hypertrophie des ganglions est plus marquée au décours des crises de déglobulisation (Obs. VI). Elle est aussi confirmée par les constatations anatomo-pathologiques qui ont pu être faites : celles-ci montrent que le ganglion dont la structure subit un profond remaniement est devenu un organe d'hématopoïese au même titre que la moelle osseuse et sert ainsi à la suppléer.

Nous n'avons malheureusement pu faire de prélèvement biopsique dans aucun de nos cas. Il serait intéressant de vérifier sur le vivant les constatations faites *post mortem*.

VI. — Les anomalies morphologiques

En dehors de l'infantilisme que nous considérons plutôt comme une complication évolutive de la maladie, nous avons pu étudier chez nos malades des anomalies morphologiques, appartenant surtout au domaine des dystrophies osseuses. Elles nous semblent particulièrement fréquentes (Georges L... et Jean T... obs. II et IX).

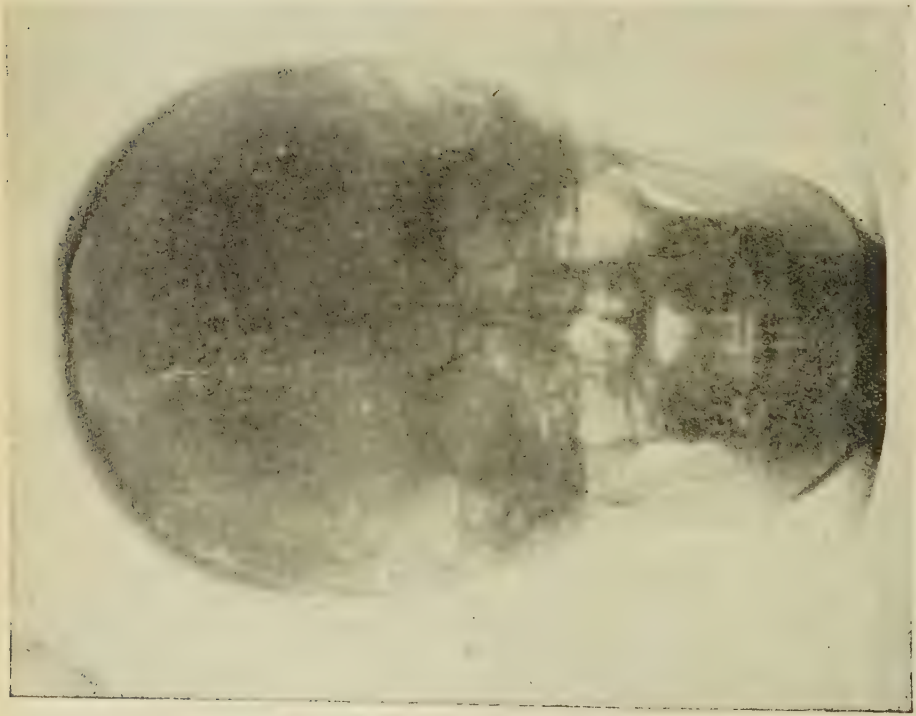
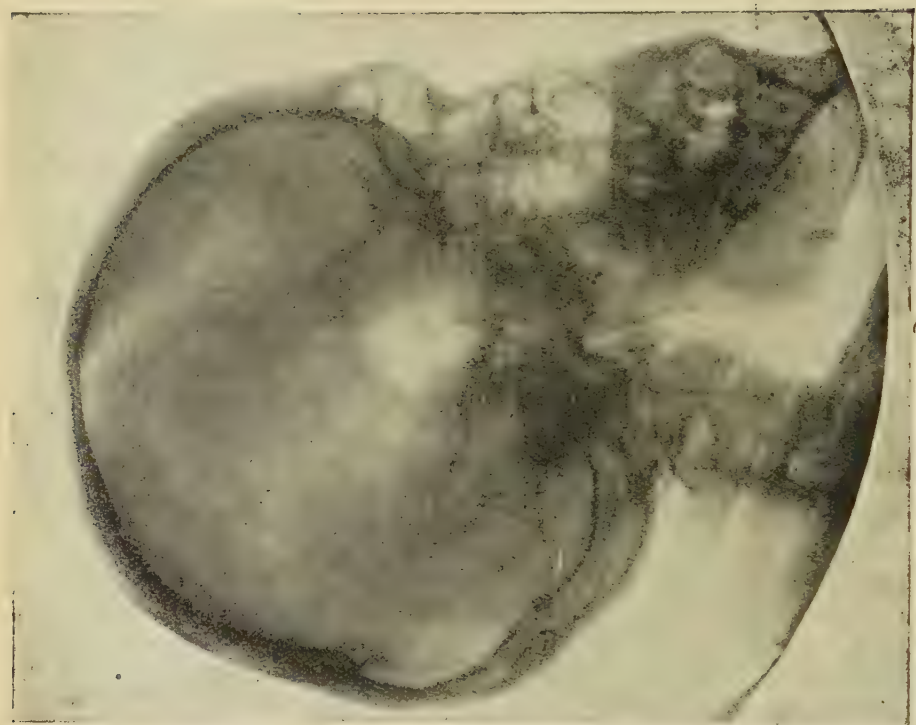


Fig. 1. — Georges Robert L... (obs. I).
 Forme allongée du crâne. Épaisseur remarquable
 des parois crâniennes.



Prognathisme et développement important
 du maxillaire inférieur.

La dystrophie crânienne constatée le plus souvent est l'oxycéphalie (Tower skull des Anglais, Turmschädel des Allemands). Elle donne aux sujets qui en sont atteints un aspect très spécial qui se reconnaît au premier coup d'œil.

Dans l'ensemble, le crâne apparaît haut et conique, avec un front élevé et vertical, des pariétaux tombants en droite ligne.

L'impression clinique est aisément confirmée par quelques mesures prises sur le crâne :

de la fosse occipitale au vertex,
de la protubérance occipitale à la racine du nez,
du menton au sommet du crâne.

Seule la circonférence crânienne est normale. Les autres mesures correspondent à un crâne haut, à sommet situé derrière la fontanelle antérieure. C'est d'ailleurs un crâne brachycéphale, raccourci dans ses dimensions longitudinales.

Radiologiquement, le frontal et le pariétal sont épaissis, le diploë est élargi et bourré de petites zones raréfiées. Les grandes ailes du sphénoïde sont placées dans une position frontale.

En dehors de l'oxycéphalie, c'est surtout l'élargissement du diploë qui nous a frappés chez nos malades. Les radiographies crâniennes de Marie C... (Obs. IX) sont remarquables à ce point de vue (Fig. 1).

A côté de ces déformations-type, l'on peut rencontrer d'autres malformations : la diminution de la fente palpébrale logeant un œil petit à iris réduit, à forme allongée, donnant à la physionomie une

expression qui rappelle celle du faciès mongolien. Nous n'avons pas observé d'exophtalmie avec strabisme comme il en a été décrit dans les cas où les cavités orbitaires très touchées ont une profondeur insuffisante.

On a même signalé une déformation du trou optique aboutissant à une striction du nerf optique et partant à la cécité.

Les anomalies des os de la face donnent du prognathisme, de la prodenie ou au contraire une forme fuyante du menton (Obs. III), une forme ogivale de la voûte palatine avec mauvaise implantation des dents. Tous ces stigmates existent dans nos observations, mais il nous est difficile de dire dans quelle mesure ils dépassent la proportion des petites anomalies morphologiques individuelles, indépendantes de la maladie hémolytique.

Nous n'avons pas retrouvé malgré des radiographies systématiques de tout le squelette chez nos petits malades hospitalisés, l'aspect « mangé de mites » ou atrophié des os des avant-bras et des mains, tel qu'il est signalé dans la littérature.

Ces malformations sont bien différentes de celles que provoque le rachitisme. L'oxycéphalie s'explique non par un arrêt de croissance, mais par une ossification prématurée des sutures coronaires et frontales.

VII. — Développement intellectuel

Le développement psychique et intellectuel nous a paru normal. Les enfants sont parfois cependant de caractère un peu triste et apathique, plus tranquilles

qu'il n'est habituel à leur âge. Les adultes sont asthéniques, manquent d'initiative, exercent volontiers des métiers peu pénibles.

VIII. — Signes généraux

Les signes généraux sont réduits au minimum.

Il est toutefois intéressant de noter que chez les malades mis en observation on peut constater l'existence d'une fièvre légère oscillant entre 37°3 et 38°, en dehors même de toute période de crise ; nous avons observé chez deux de nos enfants hospitalisés (Obs. III et IV) cette anomalie de la courbe thermique (Fig. n° 2).

Il y aurait dans ces cas, d'après les auteurs allemands, une divergence importante entre la température axillaire normale et la température rectale élevée. Ce fait n'a pas attiré notre attention.

On ne sait rien encore sur l'étiologie de la fièvre dans la maladie hémolytique, l'absence de leucocytose plaide contre l'hypothèse d'une infection. Nous pensons qu'elle est de nature endogène et en rapport avec l'augmentation des albumines qu'entraîne une hémolyse continue et s'exacerbant par crise.

On pourrait la rapprocher de la fièvre des résorptions hémorragiques ou des accidents de fièvre alimentaire du nourrisson.

IX. — Anamnèse

L'examen clinique de tout malade atteint de maladie hémolytique doit être complété par un examen minutieux non seulement de ses antécédents person-

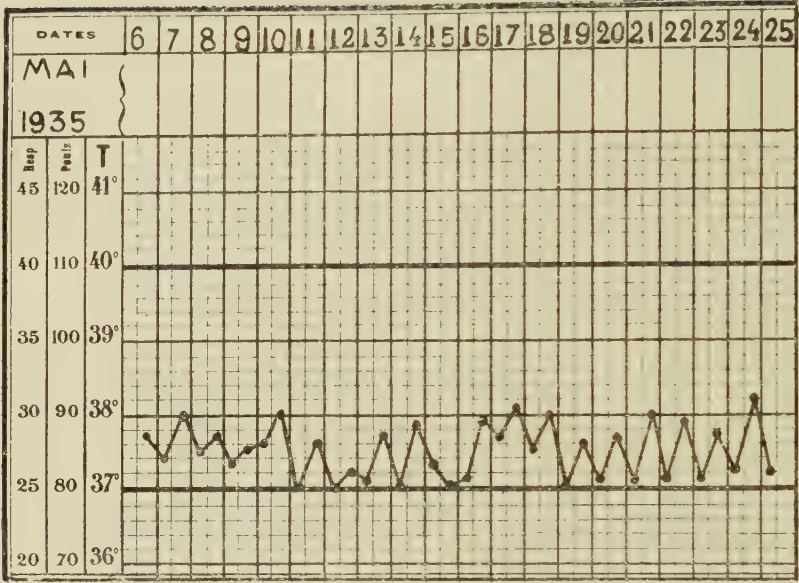


Fig. 2. — *Etat subfébrile en dehors de toute crise de déglobulisation chez un enfant mis en observation (Jean T..., obs. II).*

nels, mais encore de ses antécédents familiaux. On apprend ainsi bien souvent qu'un ancêtre était porteur d'une grosse rate dont la signification devient alors apparente, que d'autres membres de la famille souffrent de coliques hépatiques, ou sont habituellement jaunes. On arrive alors à placer le malade dans son cadre familial, à éclairer les éléments de sa « constitution pathologique ».

C'est cette enquête familiale qui permet encore de découvrir dans une fratrie des cas légers ou frustrés qui ne sont pas les plus rares et qui sont des reflets variés de la même maladie hémolytique.

CHAPITRE III

EXAMENS DE LABORATOIRE

Chez tout malade pour lequel l'on envisage le diagnostic de maladie hémolytique, il est essentiel de pratiquer :

- 1°) Un examen du sang ;
- 2°) Différents dosages biologiques.

I. — Examen du sang

NUMÉRATION GLOBULAIRE

Le nombre des hématies est réduit le plus souvent aux environs de 3.000.000, révélant ainsi une anémie modérée, bien qu'elle puisse cliniquement passer inaperçue. Elle manque chez 6 des 25 malades que nous avons examinés.

Ce chiffre peut s'abaisser considérablement au moment des poussées et tomber alors à 2 ou même 1 million.

Le taux de l'hémoglobine présente une chute parallèle à 60 ou 80 %, si bien que la valeur globulaire reste inchangée.

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES DES HÉMATIES

Plus que la quantité des globules rouges, leur qualité et leurs caractères ont suscité de nombreuses études et soulevé d'innombrables discussions.

Chauffard avait déjà insisté sur les petites dimensions des hématies ou microcytose dans les ictères hémolytiques congénitaux.

Le diamètre globulaire se mesure à l'oculaire micrométrique soit par la méthode directe, soit indirectement en projetant l'image de la cellule et en dessinant ses contours.

La moyenne s'établit sur une moyenne de 200 cellules. Les hématies se présentent dans la proportion de 75 % avec un diamètre de 6 à 7 microns au lieu de 7,5 microns qui est le diamètre normal.

Bien que la microcytose puisse se voir dans d'autres affections telle que la néphrite chronique, l'anémie pernicieuse, la maladie de Vaquez, sa constance dans la maladie hémolytique permet de la considérer comme un de ses signes essentiels.

Par ailleurs, si avec les auteurs allemands et avec des procédés techniques spéciaux on envisage non seulement les dimensions mais aussi la forme de ces globules, on les trouve plus sphériques que normalement offrant avec un petit diamètre une forme globuleuse, si bien qu'ils présentent un grand volume sous une petite surface. C'est ce qu'exprime le nom expressif de « Kugelzell ». Cette disproportion entre le grand volume et la petite surface des globules rouges expliquerait leur éclatement facile et leur fragilité.

On voit qu'en définitive la notion de microcytose apparaît comme fausse, le volume des cellules étant parfaitement normal. Le terme est cependant admis

par tous et consacré par l'usage, bien qu'il ne faille entendre par microcytose qu'une déformation et non une rétraction de l'hématie.

C'est cette déformation qui caractérise la maladie hémolytique, c'est elle qui se transmettant de génération en génération lui donne un caractère héréditaire et congénital, c'est elle enfin qui explique que l'affection n'est pas due à un épisode pathologique intercurrent, mais est liée à une constitution hémolytique.

RECHERCHES DES HÉMATIES GRANULEUSES ET NUCLÉÉES.

— Il est un autre symptôme hématologique important et facile à rechercher : le pourcentage élevé dans le sang des hématies granuleuses ou réticulocytes que l'on peut mettre en évidence par le colorant de Pappelheim, ou par le bleu de Unna; les deux étant des colorants vitaux.

A l'intérieur des hématies granuleuses les granulations très fines se dessinent en réseaux irréguliers, bien différents de celles des hématies ponctuées.

Elles apparaissent dans le sang non pas au cours des crises de déglobulisation, mais après elles, au moment de la régénération sanguine.

On sait qu'elles peuvent s'observer dans les mêmes conditions au cours de la plupart des anémies, mais jamais en proportion aussi considérable que dans la maladie hémolytique où leur pourcentage habituel est de 15-40 et même 65 %, alors que la proportion normale est de 1 à 2 %.

Elles constituent donc un excellent signe de maladie hémolytique qui, quoiqu'il ne soit pas absolument constant, peut néanmoins fournir un argument de poids en faveur du diagnostic.

La régénération sanguine est encore attestée par la présence plus inconstante d'hématies nucléées.

FRAGILITÉ GLOBULAIRE

L'anomalie globulaire coïncide avec un autre symptôme hématologique capital de la maladie : la fragilité globulaire.

Elle existe dans la grande majorité des cas. On peut l'étudier en mettant en contact le *sang total* avec des solutions chlorurées hypotoniques par le procédé de Vaquez et Ribière. Normalement le laquage des globules rouges commence dans les solutions entre 4 gr. 2 et 4 gr. 8 pour 1.000 de chlorure de sodium ; elle est franche à 4 pour 1.000, elle est totale à 3,6 pour 1.000.

A ces trois étapes correspondent dans nos observations les notations : H^1 — H^2 — H^3 .

Nous avons constaté que l'hémolyse peut commencer dès 6 pour 1.000 ou même, plus précocement, à 8 pour 1.000, mais peut également n'être totale que dans des solutions très faiblement concentrées.

Cette fragilité globulaire est plus nette encore lorsqu'on emploie au lieu de sang total, des *hématies déplasmatisées*, suivant le procédé imaginé par Widal.

Quelle que soit la méthode employée la courbe se dessine par paliers fragmentaires. Il y a par ailleurs à la fois abaissement du seuil et allongement de la courbe de l'hémolyse, tous symptômes tendant bien à prouver que toutes les hématies ne sont pas également fragiles — les macrocytes plus résistants que la normale, voisinant avec les microcytes particulièrement fragilisés.

Cependant si la fragilité globulaire est manifestement plus fréquente dans les cas comportant une splénomégalie nette, elle n'est pas absolument constante. Gänsslen donne une proportion de 10 % de cas d'ictère acholurique sans accroissement de la fragilité globulaire. Nos 25 observations comportent 3 cas avec fragilité globulaire normale (obs. IV et VIII). Nous retrouvons donc dans notre statistique ce chiffre de 10 %.

La notion de la fragilité globulaire, considérée comme clef des diverses manifestations de l'ictère hémolytique est battue en brèche actuellement du fait de son inconstance.

Comme l'écrivit M. Chabrol, qui a bien souligné le danger des interprétations trop schématiques :

« la découverte de la fragilité globulaire a eu un retentissement considérable; c'est en la prenant pour guide que nombre d'observateurs se sont crus autorisés à mettre en équation : ictère avec résistance globulaire normale = processus hépatique ou choledocien. »

Cette opposition ne correspond pas à la réalité.

Son taux est d'ailleurs variable chez un même malade. Elle peut manquer dans les périodes de calme et réapparaître transitoirement au moment des poussées (obs. II, Thérèse L..., et obs. VIII).

Il faut noter qu'après splénectomie, la fragilité globulaire subit une amélioration parfois notable, mais ne disparaît pas complètement.

Ainsi deux points restent acquis :

La fragilité globulaire recherchée par les procédés que nous avons décrits coïncide bien avec une anomalie des globules rouges, mais nous ne pensons pas qu'elle soit la constante directe et le témoin fidèle de cette anomalie et de l'hémolyse qui en résulte.

D'autre part, il n'existe pas de corrélation étroite entre le degré de l'anémie et de l'ictère et celui de la fragilité globulaire. Dans notre observation V, la mère et la fille ont la même fragilité globulaire ; la première est ictérique et non anémique, la seconde n'a ni ictère, ni subictère et est atteinte d'une anémie très discrète. Une fragilité marquée peut même évoluer sans ictère et sans anémie.

En résumé la fragilité des globules rouges n'est pas absolument constante — elle n'est pas non plus pathognomonique de la maladie hémolytique, puisqu'elle peut se voir dans l'anémie pernicieuse, les anémies post-hémorragiques et quelques formes de leucémies. Cependant quand elle existe elle constitue avec la microcytose et le pourcentage élevé d'hématies granuleuses un signe de valeur.

GROUPE SANGUIN

Les caractères hématologiques de la maladie hémolytique ne se rattachent pas à un groupe sanguin particulier. Contrairement aux constatations de Naegeli qui a cru voir la transmission de la tare suivre celle d'un agglutinogène déterminé et qui en a déduit qu'un sujet était sain, si son groupe sanguin était différent de celui de son ascendant malade, nous avons observé des membres atteints au sein d'une même famille et appartenant à des groupes différents (obs. IV-IX). D'une manière plus générale, l'héritage de la tare sanguine n'est pas lié à celui d'un agglutinogène déterminé.

Nos malades appartenaient aux groupes O (IV) et A (II), c'est-à-dire aux deux groupes les plus répandus.

HÉMOLYSINES

Les hémolysines se rattachant aux ictères hémolytiques ont été très étudiées il y a quelques années. On sait qu'elles se divisent en isolysines décelées par le contact de globules normaux avec le sérum dont on recherche les propriétés lytiques et en autolysines les globules et le sérum appartenant au même malade.

• La technique à employer pour leur recherche est celle indiquée par MM. Troisier et Huber dans leur thèse.

Mlle Baudry, qui a également étudié cette question conclut : qu'il existe des isolysines physiologiques et

que, comme l'a indiqué Hesser, l'isohémolyse apparaît comme un phénomène normal, parallèle à l'isoagglutination et obéissant comme lui à la règle des groupes.

Chauffard et Troisier ont écrit récemment à ce propos : « la recherche des hémolysines doit maintenant tenir compte du groupe sanguin du malade. On ne peut considérer comme pathologique que le sérum qui hémolyse les hématies normalement non agglutinées par eux ou les hématies du groupe IV ou groupe O, lesquelles ne sont agglutinées ni hémolysées par aucun sérum normal ».

La méthode de Kolmer modifiée par Hesser tient compte de ces restrictions et ne retient que les hémolysines réellement pathologiques. Elles sont de constatation rare au cours des ictères hémolytiques et ne sauraient servir de base à aucune considération nosologique en ce qui concerne les aspects cliniques de la maladie. J. Troisier estime lui-même d'ailleurs que les ictères hémolysiniques et les ictères par fragilité globulaire représentent deux aspects d'un même syndrome, soit que l'hémolysine se présente libre, soit qu'elle se fixe sur les hématies qui sont fragilisées.

PLAQUETTES SANGUINES

Nous ne les avons pas recherchées systématiquement chez nos malades. Mais chaque fois que la numération a été pratiquée, nous avons obtenu un résultat normal (obs. I). Cette notion est bien conforme à l'absence sur le terrain clinique de tout syndrome

hémorragique. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux, la rétraction du caillot normale. Habituellement après splénectomie le chiffre des plaquettes se multiplie par 2 ou 3, atteint un million à un million et demi. D'où l'hypothèse que la rate détruit les plaquettes au même titre que les globules rouges.

La question des plaquettes est d'ailleurs à l'heure actuelle encore très insuffisamment étudiée.

TAUX ET FORMULES LEUCOCYTAIRES

En ce qui concerne la série blanche, le taux des leucocytes est normal en dehors des périodes de crise où il peut monter à 20 et 30.000. Dans les périodes de calme les myélocytes ne sont pas rares. Ils traduisent, eux aussi, par leur présence la lutte continue de l'organisme contre la déglobulisation.

PONCTION STERNALE

Au total, l'anémie de la maladie hémolytique a un aspect bien particulier : le sang des malades est dans un perpétuel état d'instabilité, que la moelle osseuse cherche à compenser. Dans les bonnes périodes cette rénovation médullaire est assez intense pour compenser exactement le processus de destruction. Ainsi à côté de l'ictère signe de déglobulisation voisinent les signes de la réaction médullaire qui répare constamment les pertes globulaires anormales et chroniques.

Nulle part cette lutte continuelle de l'organisme ne se voit mieux qu'en étudiant la moelle osseuse. On la constate non seulement dans les coupes histologiques

faites après autopsie, mais mieux par la ponction sternale, d'étude récente et de technique facile qui permet chez l'adulte comme chez l'enfant l'étude d'une petite quantité de tissu médullaire étalé sur lame fixée et colorée, comme l'ont montré MM. Debré et Lamy et G. Sée.

Alors que chez l'adulte sain, les frottis donnent tous les signes d'une édification sanguine modérée : myélocytes, myéloblastes et promyélocytes pour la série blanche, érythroblastes pour la série rouge, dans une proportion aisément comparable sur les myélogrammes et toujours sensiblement la même; en cas d'ictère hémolytique cette proportion est beaucoup plus marquée en ce qui concerne les érythroblastes (35 % au lieu de 15 %).

Nous terminerons cette étude hématologique en soulignant que les différents stigmates sanguins sont loin d'être concomitants dans leur intensité ; que le taux de l'anémie ne permet en aucune manière de poser un pronostic immédiat. Celle-ci subit en effet des améliorations remarquables et des aggravations inquiétantes que l'on peut suivre mais non prévoir par la numération globulaire. Quant à la fragilité globulaire, si elle est bien le témoin d'un processus hémolytique, elle ne peut permettre d'en évaluer l'importance ou d'en prévoir l'évolution.

II. — Dosages biologiques

L'interprétation du syndrome biologique de la maladie hémolytique présente un grand intérêt. Elle

serait susceptible d'éclairer les problèmes de l'origine et de la destinée de la bile, la valeur des fonctions spléniques et hépatiques. Par ailleurs certains troubles du métabolisme ouvrent à ce sujet des horizons nouveaux.

BILIRUBINÉMIE

Une bilirubinémie supérieure à la normale se trouve d'une manière constante.

La destruction globulaire qui caractérise la maladie hémolytique aboutit en effet à la libération à partir de l'hémoglobine : de la bilirubine d'une part, dont une partie passe dans la circulation sanguine; de pigments ferriques, d'autre part, sous forme d'hemosidérine déposée dans les cellules endothéliales de tous les organes.

Les premiers, Gilbert et Hirscher, avaient montré qu'il existait une cholémie physiologique. En effet, l'anneau bleu signalé par Hayem à la limite du coagulum albumineux lorsqu'on traite le sérum par l'acide nitrique nitreux est caractéristique de la présence de la bilirubine.

Cet anneau bleu apparaît lorsque la bilirubine est dans le sérum au taux de 25 mmgr. par litre, soit au

1
40.000. Il suffit ainsi de diluer le sérum et de noter à partir de quelle dilution la réaction se produit pour estimer la teneur du sang en bilirubine. Cette méthode ne permet pas de déceler les cholémies au-dessous de 5 mmgr. par litre. La cholémie physiologique est de

1
 $\frac{1}{36.000}$. Cette méthode comme aussi celle de Fouchet est le type des réactions oxydantes. Elles offrent toutes un défaut commun : leur médiocre sensibilité.

La colorimétrie, autre méthode, nécessite l'emploi d'étalons jaune d'or ou jaune citron. C'est la méthode employée par Meulengracht qui trouve dans les ictères hémolytiques des index gradués jusqu'à 30, alors que la normale est de 3 ou 5.

Hymans Van den Bergh utilise pour le dosage de la bilirubine la réaction diazoïque décrite par Ehrlich. La sensibilité de cette diazoréaction est extrême, puisqu'elle permet de déceler en solution aqueuse 1 mmgr. de bilirubine par litre. Elle doit être faite extemporanément.

C'est la méthode la plus généralement employée actuellement. C'est celle que mentionnent toujours les observations que nous avons recueillies dans la littérature. Sa technique repose sur un double principe : dans un premier temps extraction de la bilirubine par l'alcool, dans un deuxième temps emploi d'un étalon colorimétrique qui est le sulfate de cobalt. L'unité Van den Bergh correspond à une bilirubinémie de

1
 $\frac{1}{200.000}$, c'est-à-dire de 5 mmgr. par litre. Comme va-

leur normale, Hymans Van den Bergh trouve 0,2 à 0,6 unités, c'est-à-dire qu'il estime la cholémie physio-

logique entre $\frac{1}{1.000.000}$ et $\frac{1}{400.000}$, ou encore à 1 et

2 mmgr. 5 par litre. Comme le fait remarquer Hymans Van den Bergh lui-même et tous ceux qui, après lui, ont appliqué sa méthode, on trouve par ce procédé des valeurs 20 fois plus petites que celles données par Gilbert. Aussi les comparaisons qu'une étude générale est amenée à faire sont-elles rendues très difficiles. L'intérêt de la méthode d'Hymans Van den Bergh tient par ailleurs à des problèmes très généraux sur l'origine de la bilirubine sanguine. En effet, la réaction (coloration rouge) ne se produit pas toujours de la même façon. Suivant les cas, elle s'obtient soit sans addition d'alcool ou de sérum, c'est la réaction dite directe ; soit seulement après addition d'alcool, réaction indirecte. De plus elle peut se produire de façon immédiate ou de façon retardée. Hymans Van den Bergh estime que d'après la modalité de la réaction on peut préjuger de la nature de l'ictère en cause. La réaction est directe et prompte dans les ictères mécaniques par obstruction de voies biliaires principales; la réaction est indirecte et retardée pour les ictères par hémolyse et quand il s'agit d'évaluer la bilirubinémie physiologique, ces taux étant eux-mêmes fonction d'un bon émonctoire hépatique. Le foie a un seuil d'excrétion parfois élevé pour une hyperbilirubinémie marquée qui, en conséquence, peut paraître subnormale ou, au contraire, abaissé pour une bilirubinémie qui, physiologiquement, serait normale. La bilirubine ne pouvant passer par le foie reste fixée au plasma. En précipitant les substances albuminoïdes du sang, l'alcool aurait pour effet de libérer ce que

Hymans Van den Bergh appelle la bilirubinémie dissimulée.

Les chiffres de 2 à 4 unités (10 à 20 mmgr. par litre) sont habituels dans l'ictère hémolytique. Nos observations comportent des taux de 20, 40 et 50 mmgr. Au cours des crises de déglobulisation, ce chiffre peut monter à 5, 10, 12 unités.

La valeur sémiologique de la réaction de Hymans Van den Bergh est cependant discutable. M. Chabrol s'exprime ainsi à ce sujet : « Toutes les réactions « diazoïques sont directement positives lorsqu'on « opère dans certaines conditions de technique, et « nous ne pensons point que la rapidité de leur apparition permette de classer les ictères sur le terrain « de la physiopathologie ».

Quant au fait curieux que la méthode d'Hymans Van den Bergh donne, quoique étant plus sensible, des quantités de pigments biliaires beaucoup plus faibles que les méthodes plus anciennes de Gilbert et Fouchet, il s'explique par la déperdition de bilirubine qu'entraîne l'alcool qui est un fort mauvais dissolvant des pigments biliaires. La déperdition serait d'environ 1/3. Enfin, il existe un facteur d'erreur personnelle inhérente à toute méthode colorimétrique.

La méthode de la diazo-réaction limite pratiquée par MM. Chabrol et Busson est également très sensible permettant de déceler les hypocholemies de l'ordre de 2 mmgr. par litre. La réaction se pratique directement sur le sérum sanguin dilué dans une solution aqueuse de sulfate de magnésie. Le diazo-réactif est celui

d'Ehrlich et d'Hymans Van den Bergh légèrement modifié. On recherche la formation d'un anneau-limite suivant le principe de Gilbert et Herscher.

Pour MM. Chabrol et Busson, la cholémie physiologique oscille entre 10 et 16 mmgr. par litre. Une cholémie au-dessus de 20 mmgr. est sûrement pathologique. L'apparition en clinique d'un subictère correspond à un taux voisin de 60 mmgr. par litre. Le chiffre habituel retrouvé dans les ictères hémolytiques oscille entre 20 et 60 mmgr. Notons la concordance avec les résultats établis par Hymans Van den Bergh, quoique les deux méthodes ne soient guère d'accord sur le taux de la cholémie physiologique, (toute déperdition envisagée d'ailleurs). Pour cette méthode, encore il faut compter avec le facteur d'appréciation personnelle de l'anneau-limite. Les erreurs sont cependant moins grandes que celles auxquelles on peut s'attendre dans les méthodes colorimétriques.

Concluons avec M. Chabrol que : « les nombreuses méthodes cholémimétriques que l'on a proposées offrent des avantages et des inconvénients respectifs. C'est le rôle du clinicien de savoir les choisir et les adapter suivant son but et ses moyens. »

Quelle que soit la méthode employée, la valeur des résultats ne correspond pas à l'intensité de la fragilité globulaire et de l'anémie, corollaires directs de l'hémolyse, mais à la puissance d'excrétion du foie qui peut s'adapter à une hémolyse considérable. Ainsi Jacques M... et sa mère, pour une même fragilité globulaire de 4,5 0/00 et une anémie sensiblement la même aux

environs de 3 millions, ont une bilirubinémie de 10 mmgr. 0/00 pour le premier et 40 mmgr. 0/00 pour la seconde (obs. IV). Ailleurs, deux taux identiques de la réaction d'Hymans Van den Bergh retardée : 17 mmgr. 0/00 correspondent dans un cas à une anémie de 2.152.000 (Jean T... obs. II) dans un autre à une numération globulaire normale (Jeanne F... obs. III).

D'autre part, nous verrons que les accidents d'obstruction des voies biliaires par formation secondaire de calculs pigmentaires sont des incidents fréquents dans l'évolution des ictères hémolytiques. Si bien que l'association d'une réaction d'Hymans Van den Bergh directe et indirecte n'est pas rare dans nos observations (M^e F... obs. III).

CHOLESTEROLÉMIE. — L'hypocholestérolémie est un signe bien connu des ictères hémolytiques. Au lieu de 1 gr. 70 par litre, valeur normale, nous avons trouvé des chiffres tels que 1 gr. 10, 0 gr. 9, 0 gr. 6, et même 0 gr. 08, 0 gr. 07.

On a vu là un rapport avec la fragilité globulaire, la cholestérine faisant partie des substances protectrices des globules rouges, d'où essais de traitement par les lipoides ayant d'ailleurs abouti à des échecs malgré l'amélioration de l'état général. Cette hypocholestérolémie s'oppose à l'hypercholestérolémie des ictères par obstruction. Son taux monte rapidement après la splénectomie.

DOSAGE DES PROTIDES. — Les dosages des protides totaux et du rapport sérine-globuline que nous avons

pratiqués chaque fois qu'il a été possible d'hospitaliser les malades, nous ont donné des chiffres normaux. Il en est de même dans les examens qui figurent dans la littérature.

TUBAGE GASTRIQUE. — Il donne des résultats intéressants. Nous avons pu le pratiquer deux fois. Il a été fait sans repas d'épreuve. Dans les deux cas, il y a eu absence complète d'acidité totale (A.T.). On sait que normalement l'acidité totale du contenu gastrique, suc et aliments, est de 1 à 1,5 0/00. Pour le taux de l'acide chlorhydrique libre les deux chiffres trouvés ont été 1 et 4 0/00, alors que la normale est de 1,7 0/00.

Dawson of Penn rapportant les résultats des mêmes examens dans une revue générale sur l'ictère hémolytique note après repas d'épreuve des quantités d'acide chlorhydrique libre de 0,5 0/00 et 0,7 0/00, la normale étant chez un adulte de 0,5 — une heure après un repas d'épreuve. Chez un autre malade, l'acide chlorhydrique libre est absent. L'intérêt de ces anomalies est très grand, si on veut les rattacher à des troubles très généraux des hormones et en particulier à un trouble hormonal hypophysaire. L'on sait, en effet, que l'hypophyse semble tenir en partie sous sa dépendance la nature des sécrétions gastriques. En tous cas, ces résultats sont à rapprocher de ceux beaucoup plus nets encore qu'on trouve dans les anémies pernicieuses.

COURBE DE GLYCEMIE. — Nous l'avons également établie dans deux cas (obs. II et III). Dans le premier, après ingestion de 30 gr. de glucose, il y a eu une aug-

mentation de la glycémie faible et lente, sans hypoglycémie secondaire marquée, dans l'autre une courbe à deux clochers. Ces anomalies semblent bien prouver un trouble hormonal. L'injection d'adrénaline donne également une courbe anormale puisque l'adrénaline ne modifie en rien les résultats précédents ni dans un sens ni dans l'autre (Fig. 3).

Il est impossible de conclure sur la nature des troubles du métabolisme que ces graphiques semblent démontrer. On ne saurait en effet se faire une opinion sur des épreuves réduites à deux observations. Il n'en reste pas moins vrai que les recherches ultérieures orientées dans ce sens pourront donner des résultats nouveaux et être plus significatives.

COURBE DE L'EAU. — Cette épreuve biologique a été pratiquée chez les deux mêmes enfants soumis à l'étude de la glycémie. Les résultats semblent orientés dans la même direction. La densité des urines éliminées après l'ingestion de thé léger ne tombe pas comme il est normal à 1.001 ou 1.002, le rein ne donne pas comme il devrait le faire physiologiquement une réponse immédiate. L'élimination ne commence que relativement tard. Il semble bien qu'il s'agisse là d'un trouble hormonal soit hépatique s'il existe une hormone hépatique, soit peut-être hypophysaire car l'on sait que l'hypophyse a une action reconnue sur le foie. Il est, en effet, remarquable d'observer dans ces deux cas que la dilution des urines et l'élimination rénale tendent vers la normale lorsqu'on reprend les mêmes

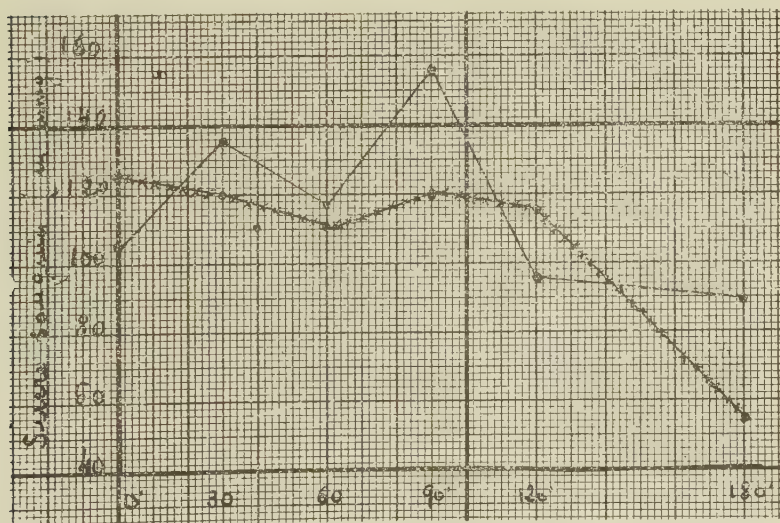


Fig. 3. — En haut, Jean T., obs. II; en bas, Jeanne F., obs. III.
Tracé ●—● courbe de glycémie après ingestion de 30 gr.
de glucose.

Tracé ××× la même après 1/2 cmc. d'adrénaline
sous-cutanée.

Augmentation lente et faible de la glycémie.

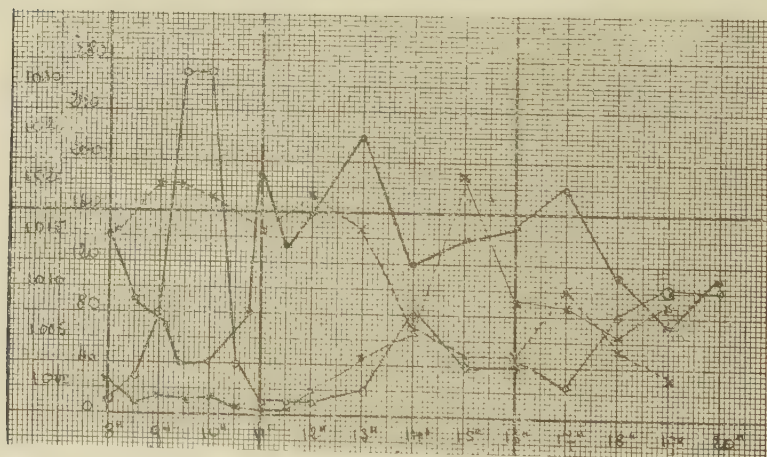
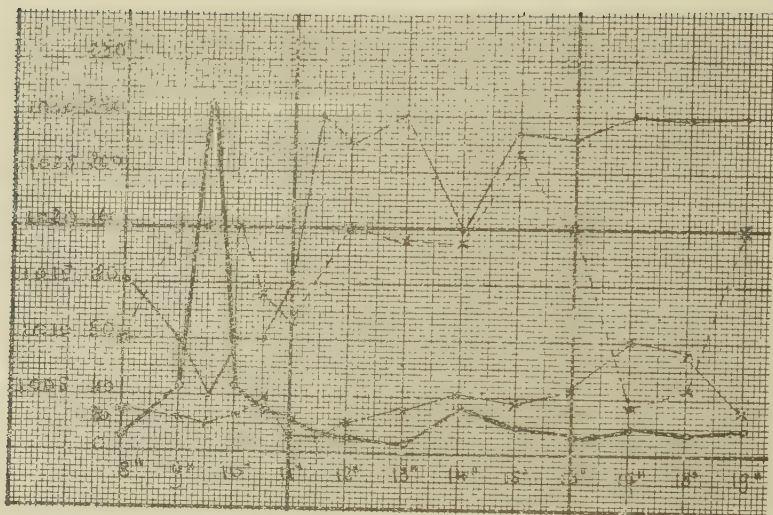


Fig. 4.

Tracés : 0 — 0 courbe de l'eau après ingestion de thé léger.

● — ● — ● densités correspondantes.

x — x courbe de l'eau après ingestion de thé léger et ingestion de 5 unités d'extrait hypophysaire.

x x densités correspondantes.

En haut : Jean T..., obs. II (600 cmc. de thé).

En bas : Jeanne F..., obs. III (800 cmc. de thé).

épreuves après injection souscutanée d'un demi centimètre cube d'hypophyse (Fig. 4 et 5).

Peut-être aussi faut-il rappeler à ce propos que nous avons chaque fois remarqué chez les enfants atteints de maladie hémolytique, un aspect très légèrement bouffi du visage qui pourrait, lui aussi, correspondre à un trouble du métabolisme de l'eau d'origine hypophysaire.

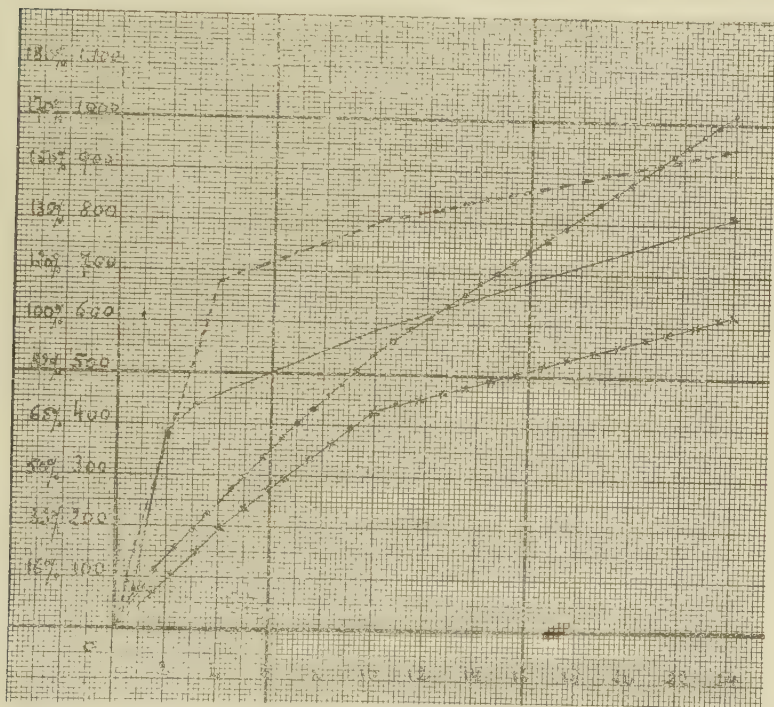


Fig. 5. — Courbe comparative expliquant les précédentes.
Jean T., obs. II

Tracés : ——— élimination de l'eau et pourcentage dans une maladie hémolytique.

..... courbe normale.

o—o—o élimination de l'eau et pourcentage dans une maladie hémolytique après injection d'hypophyse

x—x—x courbe chez un sujet normal.

Différence d'élimination sous l'action de l'hypophyse

	Maladie hémolytique	Sujet normal
Après 4 heures :	— 48 %	— 80 %
10 heures :	— 4 %	— 45 %
24 heures :	+ 22 %	— 30 %

CHAPITRE IV

EVOLUTION ET COMPLICATIONS

Les auteurs classiques insistaient sur la longueur et la bénignité de l'évolution de l'ictère hémolytique. Pour eux, les crises de déglobulisation plus gênantes que dangereuses, n'affectaient nullement le pronostic vital. Ils considéraient les crises aiguës comme l'apanage de l'ictère hémolytique acquis. Les adversaires de la splénectomie lui opposent encore l'aphorisme célèbre de Chauffard : « ce sont plus des ictériques que des malades ».

L'étude des observations que nous avons réunies ne nous permet pas de nous ranger à cette opinion.

La maladie hémolytique procède par crises successives plus ou moins rapprochées qui peuvent de la manière la plus inattendue présenter une réelle gravité. Il n'est pas légitime de rattacher ces crises aux formes de la maladie pouvant cliniquement paraître acquises. En réalité, elles peuvent survenir dans tous les cas. Nous montrerons d'ailleurs à quel point un interrogatoire précis et fouillé et la notion des formes latentes de la maladie estompe la distinction que l'on a voulu faire entre l'origine acquise et congénitale de la maladie.

Les crises de déglobulisation, décrites encore dans la littérature comme « crises hémolytiques ou crises paroxystiques », s'accompagnent d'un cortège de symptômes très variables. Elles apparaissent à l'occasion de fatigues, d'une infection banale, de troubles digestifs, parfois chez la femme au moment des règles. Les classiques avaient insisté sur le rôle du froid. Parfois enfin la crise de déclenche sans cause apparente. En réalité, la diversité de ces causes, leur banalité, laissent un certain doute sur leur signification.

— *Dans une crise d'intensité moyenne*, le malade éprouve une sensation de lassitude considérable, l'obligeant même à garder le lit pendant quelques jours. Au bout d'un temps variable et parfois brusquement, l'ictère, s'il existait, fonce, les muqueuses se décolorent. Simultanément, le foie devient un peu gros et sensible. L'hypocondre gauche est aussi le siège de douleurs plus ou moins marquées, la splénomégalie augmente et devient douloureuse. La fièvre est à peu près constante, montant jusqu'à 38-39°. C'est alors qu'on observe des vertiges, des palpitations, de l'essoufflement à l'effort, et que l'auscultation du cœur permet d'entendre un souffle systolique. La coloration des matières s'exagère, les urines deviennent hautes en couleurs, une légère cholurie apparaît. Les examens de laboratoire traduisent l'anémie, l'augmentation de la cholémie, la chute de la résistance globulaire, l'apparition d'hématies granuleuses et nucléées, réponse immédiate de la moelle.

La durée de la crise est variable : quelques jours à quelques semaines. La rate reste souvent plus hypertrophiée qu'auparavant, plus tendue et plus douloureuse, du moins pendant un certain temps, de même que persistent plus accentués, puis s'atténuent l'ictère et le subictère.

La fréquence des crises est des plus variables. Parfois elles sont très espacées. Parfois leur répétition en fait une véritable infirmité et c'est peut-être dans ces cas que se pose avec le plus d'acuité la question de la splénectomie.

Nulle part, les crises ne sont aussi fréquentes et aussi nettes que dans l'enfance. C'est dans l'enfance aussi qu'elles sont le plus grave, donnant en peu de temps une véritable *anémie aiguë ou suraiguë* qui peut être assez intense pour faire sombrer l'état général. Parmi nos observations, c'est en état de pâleur et de prostration extrêmes que les enfants Georges L... (obs. II et Daniel M... (obs. I) sont amenés d'urgence à l'hôpital (Fig. 6). Dawson of Penn observe une famille où un enfant de 3 ans 1/2 meurt en six jours d'anémie aiguë. Un cas de Doll est mortel en huit jours chez un enfant de 8 ans. Notre cas, également mortel, de l'hôpital Saint-Joseph, concerne une enfant de 9 ans. Ces cas dramatiques s'accompagnent de signes trompeurs : température élevée, vomissements répétés, convulsions, coma profond. Dans la majorité des cas cependant le diagnostic d'anémie aiguë ne fait aucun doute. Le chiffre des globules rouges atteint les taux très bas de 900.000 — 586.000 même,

dans une observation exceptionnelle rapportée par Max Grob.

En règle générale, la mort survient quand le nombre des globules rouges est réduit de 10 fois au-dessous de sa valeur normale. Au cours de ces crises anémiques, la valeur globulaire reste jusqu'à la fin assez élevée.

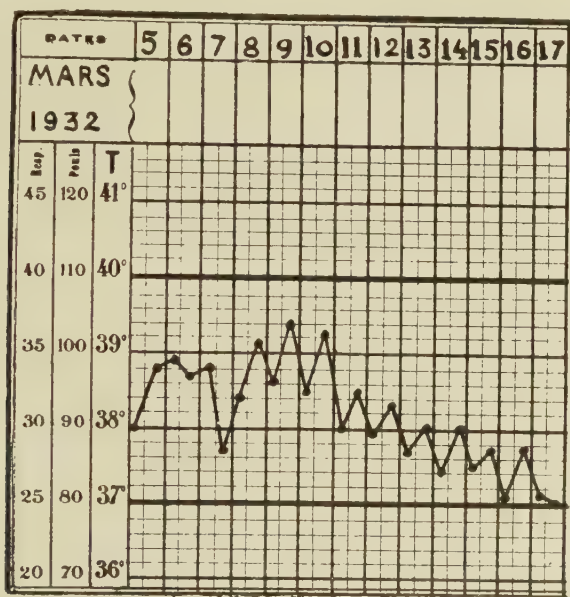


Fig. 6. — Courbe thermique au cours d'une crise de déglobulisation (Daniel M., obs. I).

Etant donné que parfois les malades ne se savaient pas atteints par une affection préexistante, que chez l'enfant la crise peut être un premier symptôme, qu'en général les crises aiguës ne sont pas des plus fréquentes, on comprend que le diagnostic étiologique de ces tableaux cliniques impressionnants puisse être très difficile.

Le pronostic de ces crises n'est pourtant pas extrêmement mauvais. Il est remarquable de constater avec quelle rapidité ces malades peuvent, du plus profond d'une anémie aiguë, récupérer un bon état général, tandis que l'examen du sang montre une ascension rapide des globules rouges et une réponse médullaire active.

Les crises de déglobulisation les plus typiques, à cause des signes dominants d'anémie, doivent donc surtout être considérées comme des *crises sanguines*, mais surtout chez l'enfant elles peuvent prendre un tout autre masque. C'est ainsi qu'elles peuvent réaliser un véritable *syndrome abdominal* avec vomissements abondants, coliques plus ou moins violentes et mal localisées, alors qu'on retrouve dans les antécédents immédiats un peu de lassitude ou d'anorexie et dans les antécédents plus éloignés des troubles digestifs qui semblent en rapport avec la crise actuelle. Il arrive que les parents déjà avertis par des accidents analogues ne s'inquiètent pas outre mesure et négligent même à tort l'importance de ces symptômes, mais d'autres fois et surtout s'il s'agit d'une première alerte, il est bien naturel que le diagnostic s'oriente vers une affection chirurgicale, appendicite le plus souvent, nécessitant une intervention d'urgence. D'autant plus que la contracture de la paroi peut être marquée et qu'un enfant très jeune se débat toujours et se dérobe à l'examen.

Le caractère douloureux et soudain de ces crises peut s'expliquer par la tension de la capsule du foie et de la rate brusquement hypertrophiés.

Chez d'autres malades, la crise ne se traduit que par un *accès fébrile* et tout à fait monosymptomatique. On comprend alors que l'on parle suivant les cas de primo-infection tuberculeuse, d'infection du cavum, d'ostéomyélite subaiguë (Obs. III). Toutes hypothèses infirmées par des échecs thérapeutiques.

La découverte d'une grosse rate ou d'un souffle cardiaque, faite à l'occasion de cet accès fébrile révélateur, entraîne tout naturellement aux diagnostics de paludisme (obs. III), de fièvre typhoïde (obs. VI et IX) et surtout d'endocardite maligne (obs. I, IV, VII).

A côté d'accès fébriles épisodiques peuvent se voir des accès subfébriles prolongés.

Nous avons même vu que la fièvre peut faire partie du tableau habituel de la maladie en dehors de tout épisode saillant.

A côté des accès fébriles purs et sans cause apparente, on ne peut nier qu'il existe des poussées fébriles infectieuses coïncidant avec une crise hémolytique et d'autant plus intense que l'hémolyse est plus accentuée. Aussi, dans certains cas, a-t-on pu parler de véritables épidémies de crises dans les familles où plusieurs membres étaient atteints de maladie hémolytique.

Les crises de déglobulisation chronique ne sont pas les moins impressionnantes. Elles amènent, au bout d'un temps plus ou moins long, une asthénie marquée, une pâleur cireuse propre aux anémies intenses, des vertiges, des palpitations. Les globules rouges tombent à un chiffre extrêmement bas (obs. I. Victorine R...). On comprend que dans ces conditions, le tableau cli-

nique puisse être confondu avec celui d'une anémie pernicieuse. C'est surtout chez l'adulte que se voit ce tableau trainant et grave de l'anémie de la maladie hémolytique.

La lithiase biliaire, est la deuxième grande complication survenant au cours de la maladie hémolytique. Elle y est d'une fréquence extrême. Il est peu d'observations où des coliques hépatiques ne soient mentionnées. Minkowski, dans son mémoire avait déjà signalé l'ictère par rétention comme complication fréquente de la maladie. Chauffard en avait aussi souligné l'importance. Dawson of Penn donne même une statistique de 40 % des cas. Sur 25 cas personnels, nous avons observé 7 cas de lithiase biliaire. C'est surtout une complication de l'adulte ou du malade âgé chez lequel elle est souvent une cause de mort. Il faut noter que la cholécystectomie fut pratiquée bien avant la splénectomie chez les ictériques congénitaux.

L'intensité des crises est variable. Tantôt c'est une simple sensation de torsion, de crampe qui disparaît rapidement, tantôt la douleur a l'acuité de la colique hépatique la plus franche avec ses irradiations classiques vers l'omoplate et vers l'épaule, susceptible même de s'accompagner de nausées, de vomissements, d'un peu de fièvre en même temps que fonce l'ictère. Les selles peuvent être passagèrement décolorées. Il semble que le mécanisme de la constitution de la lithiase biliaire soit assez facile à saisir. La destruction globulaire donne des déchets pigmentaires considérables pour lesquels le drainage hépatique s'avère insuffisant. Les pigments s'accumulent dans les voies bi-

liaires et, en effet, on trouve dans la vésicule soit une boue biliaire épaisse, soit souvent de très nombreux calculs qui sont des calculs pigmentaires formés presque exclusivement de bilirubinate de chaux. Il n'est pas rare qu'une première crise de coliques hépatiques coïncide avec une crise splénique importante. La lithias biliaire une fois constituée évolue pour son propre compte et se manifeste par des crises d'ictère par rétention typiques avec décoloration des matières, réaction de Gmelin dans les urines et réaction d'Hyman Van den Bergh directe positive dans le sang (Mme F... Obs. III).

A côté des complications fréquentes, il en est d'autres beaucoup plus rares, telles sont l'infantilisme et les ulcères de jambe.

L'infantilisme. — Les cas étudiés par nous ne comportent pas de véritable infantilisme. Les parents rapportent simplement que leurs enfants ont eu une croissance difficile et un développement lent. Jeanne F... (obs. III), âgée de 13 ans, mesure 2 cm. de moins et a une morphologie bien moins parfaite que celle de sa sœur cadette de deux ans plus jeune qu'elle. Jacques M... (obs. IV) pèse 27 kgs à 9 ans et apparaît plutôt menu. Jean T... (obs. II), un peu petit pour son âge, mesure 1 m. 39 à 12 ans.

Dans la littérature, nous avons relevé les observations de Curshmann, de G. Freymann qui présente trois collatéraux, tous trois infantiles physiquement et intellectuellement. Les stigmates d'infantilisme régressent après splénectomie, et le développement général est considérablement amélioré.

Un homme de 26 ans, observé par Fécan (Gaz. Med. de Picardie), membre d'une famille d'ictériques congénitaux, tous d'ailleurs de développement normal, présente un véritable nanisme, un âge apparent de 12 ans, avec retard du développement génital, mais une intelligence normale.

Gänsslen place l'infantilisme parmi les éléments de la constitution hémolytique où il voisine avec d'autres tares héréditaires et congénitales, telles qu'épilepsie, malformations cardiaques et troubles mentaux.

Nous l'attribuons à une déficience générale des glandes endocrines, ou peut-être à un syndrome particulier non purement glandulaire rattachable à une déficience chronique d'organe dont l'effet se manifeste surtout au moment de la croissance, comme on peut l'observer aussi dans l'infantilisme rénal rachitique ou mitral.

Les ulcères des jambes ont été, pour la première fois, étudiés par Eppinger en 1932. Il ne nous a pas été donné d'en observer, malgré qu'un membre de la famille, M... (obs. II) Gabriel nous ait été signalé comme porteur d'un ulcère.

L'ulcération qui survient surtout chez les malades jeunes entre 20 et 30 ans siège à la face interne de la malléole ; sa dimension est en général d'une paume de main environ ; les bords sont irréguliers souvent masqués de croûtes, ils tombent à pic sur le fond creusé à 3 ou 4 mm. de profondeur, atone, couvert de produits de sécrétion qu'on arrive à enlever au prix d'un léger suintement sanguin. A la périphérie peut se voir une

zone de téguments lisses pigmentés qui n'est que la trace d'un ulcère antérieurement plus étendu. Les bords mêmes de l'ulcération sont douloureux à la pression, mais surtout l'ulcère est douloureux spontanément et l'intensité de ses douleurs qui s'exacerbent la nuit, et chez la femme au moment des règles arrive à constituer une véritable infirmité. L'ulcère, en effet, est extrêmement rebelle et résiste à toute thérapeutique. Une cicatrisation partielle a pu en faire espérer la guérison, mais il ne tarde pas à s'aggrandir de nouveau par véritables poussées. Si exceptionnellement le repos arrive à le guérir, il ne tarde pas à se rouvrir à la suite de fatigue ou à l'occasion d'un traumatisme minime.

On voit que cette description ne comporte aucun point clinique qui lui soit particulier. L'ulcère de la maladie hémolytique rappelle en tous points l'ulcère assez mystérieux de l'homme jeune non porteur de varices et pour lequel les étiologies et les thérapeutiques les plus diverses ont été proposées.

Un examen clinique complet d'une ulcération de ce genre devrait donc comporter un interrogatoire et une enquête familiale. Ceux-ci peuvent faire découvrir des parents et collatéraux atteints de maladie hémolytique plus ou moins nette. Eppinger rapporte l'histoire d'une famille où, sur trois générations, maladie hémolytique et ulcère frappaient lourdement tous les membres ; il pratiqua dans un des cas une splénectomie qui aboutit après l'échec de toutes les thérapeutiques antérieures à un résultat véritablement miraculeux puisque la guérison survient en moins d'une huitaine de jours et persista depuis.

CHAPITRE V

FORMES CLINIQUES

Les aspects cliniques de la maladie hémolytique sont infiniment variés, même dans le cadre d'une seule famille, ce qui est facilement explicable par le nombre et la diversité des organes atteints.

Quoiqu'une classification soit toujours un peu schématique, nous décrirons successivement :

- Les formes complètes,
- les formes incomplètes, dégradées et latentes,
- les formes rendues atypiques par des signes surajoutés,
- les formes suivant l'âge,
- les formes en apparence isolées, faussement opposées aux formes familiales.

I. — Les formes complètes

La maladie quoiqu'elle typique peut s'individualiser parfois par la prédominance d'un seul symptôme.

Ainsi, chez certains malades, on peut parler d'une véritable *forme ictérique*. L'ictère est net, reconnu dès la naissance, il a, à lui seul, attiré l'attention sur la grosse rate ou les stigmates hématologiques. Tel enfant est appelé « le jaune » ou le « japonais » par ses camarades. Les poussées qui rythment l'évolution de

la maladie sont surtout ictériques et présentent d'ailleurs une certaine bénignité n'obligeant aucunement le sujet à interrompre ses occupations. Forme ictérique encore, si l'on veut, celle où la lithiasé compliquant la maladie hémolytique, donne par intermittences tous les symptômes d'un ictère par rétention avec décoloration des selles et réaction de Gmelin positive dans les urines. Dans l'intervalle, le subictère peut ou non persister. Les exemples de cet ictère lithiasique sont nombreux dans nos observations.

D'autres formes sont *surtout anémiques*, soit que dominant les accidents aigus avec altération inquiétante de l'état général pouvant aboutir à la mort après une série de rechutes, soit que la poussée banale de déglobulisation provoque seulement une accentuation de la décoloration des téguments et des muqueuses, plus qu'une modification de l'ictère. Dans ces cas, les signes fonctionnels sont représentés par des vertiges, de la dyspnée et de l'asthénie. Enfin, parmi ces formes anémiques, s'inscrivent les tableaux d'anémie chronique grave qui ont été souvent décrits depuis 1912, date à laquelle Gilbert et Bénard présentèrent un cas d'anémie à apparence perniciose avec grosse rate, déglobulisation extrême, comportant un pronostic sévère mais sur lequel la splénectomie fit merveille. Ce tableau a été depuis étiqueté diversement suivant les auteurs : anémie ictérigène avec grosse rate, anémie splénique, splénomégalie hémolytique.

Il est encore possible d'isoler une forme que nous appellerons *cardiaque* où les palpitations, les signes

auscultatoires limités d'ailleurs à un souffle systolique, la dilatation du cœur perceptible par la percussion du thorax et les orthodiagrammes peuvent dominer le tableau clinique. C'est au point de vue cardiaque que fut surtout étudié par nous l'enfant Jean Timothée (obs. II) qui présentait lors de son hospitalisation, en mai 1935, un souffle systolique de la base, des bruits du cœur sourds, une hypotension minima et un orthodiagramme des plus anormaux avec saillie notable de l'arc ventriculaire, pointe surélevée au-dessus du diaphragme. Au total, le cœur était augmenté de volume dans toutes ses dimensions.

Cependant, l'enfant est revu par nous en janvier 1936, dans un état infiniment meilleur et sans aucun signe d'auscultation, ce qui confirmerait bien le diagnostic de souffle anorganique qui avait été porté dans le service. Nous n'avons malheureusement pas de second orthodiagramme.

Ce cas nous paraît intéressant à rapprocher de celui de Doll relatif à une femme enceinte de 5 mois, chez laquelle l'intensité des signes fonctionnels, l'importance des œdèmes, la netteté des signes de percussion et d'auscultation firent porter le diagnostic d'insuffisance mitrale décompensée et conduisirent à une splénectomie dont on conçoit la gravité dans ces conditions précaires mais qui réussit parfaitement. Ce n'est que deux ans après, la matité cardiaque étant redevenue normale et les bruits du cœur parfaitement clairs que le diagnostic put être redressé en celui de souffle anémique.

II. — Formes incomplètes, dégradées et latentes

A côté de ces formes complètes de la maladie hémolytique reconnaissables à l'examen le plus superficiel existent tous les degrés entre l'ensemble clinique nettement pathologique et les états normaux. Ces formes atténuées sont d'ailleurs les plus intéressantes à étudier parce qu'elles élargissent sans cesse, à mesure que l'on apprend à mieux les connaître, les limites de la maladie hémolytique. Elles apparaissent comme des formes dégradées, généralement méconnues et mal interprétées jusqu'à ce qu'un hasard ou un examen familial systématique, les placent à côté d'un cas net et les rendent plus explicites. C'est parfois une complication inattendue qui aide à les identifier. Gänsslen oppose à juste titre les formes polysymptomatiques avec tout un cortège de signes : ictère, anémie, anisomicrocytose, grosse rate et urobilinurie, et les formes oligosymptomatiques où l'anémie et l'ictère peuvent manquer. Ce sont pour lui les formes incomplètes et les formes dégradées qui expriment le mieux la « constitution hémolytique ». L'intérêt doctrinal de ces formes réside surtout dans le fait que même si elles sont latentes à l'extrême, les sujets qui en sont porteurs transmettent la tare à leur descendants.

Nous décrirons donc :

Les formes avec ictère ou subictère isolé ;

Les formes anictériques ;

Les formes traduites par un stigmate appartenant plus ou moins nettement à la série hémolytique ;

Les formes latentes.

1° La forme *avec ictère ou subictère isolé*, sans anémie, sans grosse rate, que l'on peut identifier avec la cholémie familiale des classiques fut décrite par Gilbert et Lereboullet en même temps que l'ictère chronique splénomégalique, sous l'étiquette commune d'ictère acholurique simple.

Le dosage de la bilirubine sanguine donne des chiffres deux à trois fois plus élevés que normalement. Au point de vue hématologique, l'anisocytose et la fragilité globulaire peuvent dans cette forme exister à des degrés divers ou manquer totalement.

Il n'est pas rare qu'après quelques années, le syndrome se complète par une grosse rate et que le tableau clinique s'identifie à l'ictère hémolytique congénital le plus typique.

2° A l'opposé de ces formes ictériques, *les formes anictériques* ne sont pas rares.

Elles se voient surtout dans l'enfance. Dans notre observation II, Arlette M..., âgée de 3 ans 1/2, ne présente ni ictère ni subictère, mais elle a une grosse rate, une diminution de sa résistance globulaire, elle appartient à une famille où les autres membres sont atteints de maladie hémolytique typique. L'ictère n'est qu'un symptôme tardif au cours des crises de déglobulisation soudaines, parfois révélatrices de la maladie (obs. II, Robert Georges L...).

Ainsi peuvent exister dans une même famille des formes ictériques et anictériques, et d'ailleurs chez un même sujet peuvent alterner des phases avec ou sans jaunisse. Le plus souvent, en effet, la forme anic-

térique de l'enfant se complète à la puberté ou même à l'âge adulte par un ictère, et par les autres signes qui ont pu manquer jusqu'alors, mais la fragilité globulaire, la réticulocytose seraient retrouvées dès l'enfance, si on pensait à les rechercher.

L'existence de ces formes anictériques s'explique aisément puisque la coloration des téguments est à la fois sous la dépendance de la destruction globulaire et de la valeur fonctionnelle du foie et du rein. La bilirubinémie peut être élevée sans atteindre le seuil de l'ictère. Mais que, pour une raison quelconque, la destruction globulaire devienne plus grande, le travail de dégradation du foie excessif et l'ictère apparaîtra. C'est ainsi que Chauffard et Troisier rapportent l'histoire d'une malade atteinte d'ictère hémolytique et dont le fils avait une splénomégalie sans ictère. La bilirubinémie du fils était plus élevée que celle de la mère franchement ictérique.

Mentionnons aussi les tentatives expérimentales de Beckmann qui, dans un de ces cas de forme anictérique avec résistance globulaire normale, essaye de fragiliser les hématies par les douches spléniques et le massage de la rate. Il y réussit et fait apparaître l'ictère.

On ne peut tirer aucune valeur pronostique de l'absence de l'ictère. Un ictère marqué peut exister sans anémie, au contraire avec un ictère léger ou nul, peut s'établir une anémie considérable et même menaçante.

3° Les formes *splénomégaliqnes sans ictère, sans anémie* méritent une mention particulière (obs. IV, Jacqueline M...).

Comme le dit Chauffard, elles apparaissent comme le moindre signe de cette maladie hémolytique, qui se transmet avec des caractères de morbidité bien variable suivant les sujets. Il y a une hérédité de la grosse rate plus tenace encore que celle des autres symptômes de la maladie.

Ces formes splénomégaliqnes pures qui se voient surtout chez l'enfant, peuvent d'ailleurs se compléter ultérieurement par des signes sanguins ou autres et rejoindre ainsi la forme anictérique précédente. Elles constituent aussi un stade de début dans la maladie hémolytique.

C'est pourquoi, si on a eu l'attention attirée par la grosse rate, il faudra chercher à saisir un subictère passager, refaire les épreuves sanguines et biologiques qui permettront de situer cette splénomégalie dans son cadre nosologique. Rappelons que la cholémie supérieure à la normale, la réticulocytose plus ou moins élevée, la réaction érythroblastique de la moëlle sur les frottis de ponction sternale, sont des stigmates pour nous essentiels.

Citons encore les formes avec anémie isolée. On a signalé des formes avec polyglobulie paradoxale où la réaction médullaire a dépassé son but.

4° Certaines formes, rares à la vérité, ne se traduisent que par *un ulcère de jambe* isolé. Eppinger

rapporte un cas d'ulcère malléolaire isolé qui ne s'accompagnait que de signes sanguins. Dans la famille du malade certains membres se présentaient avec une grosse rate, d'autres seulement avec de l'anémie ou de la fragilité globulaire. Tous avaient un ulcère malléolaire.

On peut citer à l'infini les stigmates appartenant à la série de la maladie hémolytique, et qu'on retrouve surtout dans une étude familiale lorsqu'à côté des cas typiques et complets on recherche les formes frustes en examinant les sujets en apparence sains.

Relevons l'oxycéphalie, les manifestations rhumatismales et goutteuses comme formes dégradées de la maladie (Gänsslen).

Dans tous ces cas incomplets ou dégradés, si les grands signes cliniques peuvent manquer, les signes biologiques prennent d'autant plus d'importance, surtout associés à la notion d'hérédité et de familiarité.

5° *Les formes latentes*, à peine traduites par une fragilité globulaire et une réticulocytose augmentée qui peuvent rester toujours ignorées, gardent toute leur valeur dans la série mendélienne. La descendance des sujets en apparence sains, mais en fait malades latents, peut être atteinte. Ajoutons cependant que ces formes pratiquement sans splénomégalie, sans ictère, sans anémie, nous paraissent bien exceptionnelles. Leur existence expliquerait dans une certaine mesure l'absence apparente des antécédents familiaux dans les cas dits isolés de la maladie.

III. — Formes atypiques par signes surajoutés

A l'opposé des précédentes, certaines formes ont une symptomatologie des plus riches, puisqu'il s'y surajoute encore des signes nouveaux.

1° Nous ne reviendrons plus sur la *lithiase biliaire*, qui, surtout chez l'adulte, imprime à la maladie hémolytique des caractères cliniques particuliers, une évolution entrecoupée de crises douloureuses. Elle surajoute un facteur de gravité au pronostic de la maladie et le fait dépendre doublement de la thérapeutique chirurgicale.

2° Il nous faut mentionner, sans pouvoir apporter aucune confirmation personnelle, *les accidents hémorragiques* signalés comme associés à l'ictère hémolytique congénital.

Toutefois, la sœur d'une de nos malades (obs. IX) présente des épistaxis et des hémorragies gingivales. Nous ne pouvons cependant affirmer sans examen que chez elle ces symptômes s'ajoutent à une maladie hémolytique.

Max Grob rapporte cependant un cas qui paraît net et bien étudié. Le purpura, les hémorragies, la chute brusque des plaquettes sanguines à 68.000, les troubles de rétraction du caillot apparaissent chez un nourrisson suivi depuis quelque temps pour une maladie hémolytique des plus typiques. Fait remarquable, une splénectomie pratiquée à temps guérit tout aussi bien l'ictère et l'anémie que la thrombopénie et les manifestations hémorragiques.

L'existence possible d'une altération sanguine dans la maladie hémolytique ne fait que rendre plus obscur le rôle de la rate dans la pathogénie de l'affection. Peut-être son rôle inhibiteur qui s'exerce physiologiquement par rapport à la formation des globules rouges peut-il, sous l'influence de causes mal déterminées, agir aussi sur les plaquettes, ou bien encore l'hormone splénique contribue-t-elle à la fois à la destruction des hématies et des thrombocytes.

C'est un problème actuellement insoluble, car la physiologie normale des plaquettes sanguines est encore mal connue.

3° C'est avec le même doute et le même manque de preuves personnelles que nous rapporterons les associations d'ictère chronique splénomégalique et d'hémoglobinurie paroxystique. Bettmann, Chauffard et Troisier, Hymans Van den Bergh en ont été les observateurs. Il est certain que l'existence de ces faits permettrait des considérations séduisantes sur les rapports entre l'hémolyse, l'hémoglobinurie et l'ictère de la maladie hémolytique. Il n'aurait entre ces manifestations qu'une question de degré. Si l'hémolyse se réalise brusquement, elle aboutit à la crise d'hémoglobinurie; si elle est moins intense et se réalise d'une façon continue, elle aboutit à l'ictère. Dans l'ictère hémolytique, l'hémoglobine libérée n'est pas éliminée en nature par l'urine, parce qu'elle se transforme en bilirubine avant d'être en quantité suffisante pour être excrétée par le rein. Cette hypothèse est loin d'être concluante et nous pouvons lui

objecter que les très nombreuses crises violentes de nos observations ne se sont jamais accompagnées d'hémoglobinurie.

4° L'existence de *troubles endocriniens* surajoutés aux signes typiques d'ictère hémolytique est très fréquente. Déjà dans le déclenchement des crises nous avons signalé le rôle des épisodes génitaux, chez la femme de la menstruation, Nonnenbruch rapporte ainsi un cas où des crises violentes rythmées par les périodes menstruelles aboutissent à une dernière crise mortelle. Tantôt la grossesse est remarquablement bien supportée, tantôt, comme dans un cas de Doll et dans notre obs. II, elle provoque des accidents évolutifs sous forme d'anémie et de troubles cardiaques. La plupart des malades observées par nous ont eu des grossesses et des accouchements normaux qui n'influaient sur l'évolution de la maladie qu'en faisant apparaître bruyamment les signes de lithiase biliaire. Nous pouvons mentionner qu'une de nos malades, Victorine R..., a été réglée tard, et a présenté au cours de son adolescence des périodes d'amenorrhée (obs. I).

^{ce} Ces troubles endocriniens sont très intéressants à souligner si l'on veut, avec certains auteurs allemands, faire jouer aux hormones un rôle considérable dans les manifestations de la maladie ou expliquer par leur déficience l'infantilisme et peut-être même les anomalies squelettiques.

5° *Les anomalies oculaires.* — En dehors de celles que nous avons déjà signalées et qui ont pour cause les malformations du canal optique et de la voûte orbitaire, il nous faut étudier les dépôts cornéens, qui nous paraissent du plus grand intérêt et dont nous avons étudié un cas (obs. III).

Le dépôt cornéen se présente sous la forme d'une opacité cornéenne qui ressemble au gérontoxon. Il s'agit d'une pigmentation localisée à la membrane du Descemet et qui s'étudie au moyen de la lampe à fente. Sa localisation, son aspect sont en tous points semblables à ceux de l'anneau de Kayser Fleischer, symptôme précoce de la maladie de Wilson.

Il n'existe pas d'examen histologique qui puisse nous renseigner sur la nature de cette pigmentation. Elle semble d'une manière générale entrer dans le cadre de ces altérations pigmentaires qui bien souvent décèlent très précocement aux spécialistes une affection non encore diagnostiquée.

Il serait légitime de penser que dans l'ictère hémolytique, le dépôt pigmentaire pourrait s'apparenter à l'hémosidérose du foie, de la rate et du rein. Cette hypothèse est loin d'être vérifiée, puisque dans notre cas personnel concernant l'enfant Jeanne F. (obs. III), il ne s'agissait pas de pigment ferrique, mais de cristaux d'acide gras ou de sels minéraux, autant qu'il a été possible de l'affirmer sur le simple aspect de l'opacité et sans biopsie.

Gänsslen mentionne encore parmi les anomalies oculaires, un cas de cataracte héréditaire dans une famille hémolytique.

6° N'y a-t-il là qu'une coïncidence ? De même qu'en cas d'association à l'ictère chronique congénital de malformations variées, telles que bradydactylie, polydactylie, malformation cardiaque, otosclérose et même, ajoute Gänsslen, tendance spéciale au développement de tumeurs malignes. Signalons le cas présenté à la Soc. Méd. des Hôp., par M. Jean Cathala, qui associe un ictère hémolytique à une bronchectasie.

IV. — Formes suivant l'âge

La maladie hémolytique présente certaines variantes cliniques suivant l'âge des sujets atteints.

Chez l'enfant, aux manifestations typiques, s'ajoutent avec plus de fréquence peut-être que chez l'adulte, les anomalies osseuses telles qu'oxycéphalie, altération des os longs, insuffisance de développement. Mais surtout chez lui les formes atypiques sont fréquentes, soit formes anictériques, soit formes latentes qui vont se démasquer par une crise qui sera le premier symptôme de la maladie. Les crises elles-mêmes sont plus rapprochées et plus graves que chez l'adulte. Leurs manifestations sont comme nous l'avons vu camouflées par des signes cliniques trompeurs qui entraînent des erreurs de diagnostic et de thérapeutique. D'autant plus qu'un examen chez l'enfant, souvent indocile, est parfois difficile. Le caractère bruyant de ces crises s'explique si l'on admet une rupture brusque d'équilibre entre la destruction globulaire et le facteur médullaire ou autre qui la com-

pense. C'est en période de croissance, en effet, que les perturbations hormonales se font le plus sentir dans l'équilibre organique. Si l'on ne veut point invoquer ce facteur endocrinien, on peut supposer que la compensation qui existe certainement dans la physiopathologie de la maladie hémolytique n'est pas encore bien établie.

Quoi qu'il en soit, c'est surtout chez l'enfant que l'on relève les cas mortels à la suite de crises paroxysmiques de déglobulisation. Telles les observations rapportées par Doll, Max Grob et notre observation VII, Marie D... A l'opposé, c'est aussi chez l'enfant que l'on voit des récupérations rapides et le retour à un état normal avec ou sans rechute.

La maladie hémolytique chez l'adulte se caractérise peut-être par la plus grande fréquence des formes ictériques. En effet la symptomatologie a eu le temps de se compléter pendant l'adolescence et l'ictère celui de se manifester. Souvent s'est constituée une lithiase biliaire qui domine alors le pronostic.

V. — Cas familiaux et cas isolés

On a voulu les opposer, à tort nous semble-t-il, De même que dans les cas familiaux on peut retrouver par le simple interrogatoire ou par des recherches systématiques et surtout hématologiques, les formes atypiques et dégradées de la même famille, de même l'interrogatoire dans les cas en apparence isolés pourrait faire retrouver les chaînons manquants

de la transmission mendélienne et de la fratrie tarée. Pour la maladie hémolytique plus que pour toute autre affection, il faut savoir rechercher l'empreinte laissée par les ascendants qui explique si souvent des manifestations pathologiques en apparence mystérieuses.

CHAPITRE VI

PRONOSTIC

Le pronostic de la maladie hémolytique est difficile à formuler. On est frappé, en parcourant la littérature et en relisant les observations, des variations considérables d'intensité que présentent les manifestations de la maladie.

A côté de cas bien tolérés pendant toute une longue existence, se voient des drames aigus qui emportent les malades en quelques heures.

L'existence de ces cas extrêmes fait que les auteurs qui ont le plus étudié la maladie ne sont pas d'accord dans leurs conclusions pronostiques.

Les classiques, nous l'avons vu, considéraient l'ictère hémolytique comme une affection bénigne. Meulengracht se range à leur avis, mais voit une cause fréquente de mort dans les complications calculeuses qui surviennent presque inmanquablement. Gänsslen tout en se défendant d'opposer les formes familiales et les formes en apparence isolées de la maladie, admet cependant deux variantes cliniques distinctes, individualisées par leur pronostic, les formes nettement familiales étant moins graves que les autres.

Nous nous opposons à cette manière de voir. Etant donné une maladie hémolytique diagnostiquée avec certitude et quel que soit son mode d'apparition, il n'est aucun moyen de prévoir l'avenir du malade.

Dans l'ensemble, on peut dire que dans 50 % des cas, les malades ont une longévité normale et que dans l'autre moitié des cas l'affection constitue une véritable infirmité ou amène une issue fatale après une évolution d'une durée extrêmement variable. Dawson of Penn avec plus de précision encore donne d'après ses observations personnelles un pourcentage de 12 % de cas mortels. Sur une statistique de 40 cas, 8 malades meurent d'anémie aigue, 2 d'angiocholite avec anémie grave, 2 d'affection intercurrente. C'est donc l'anémie qui grève le plus le pronostic.

Chez l'enfant, dominant les accidents anémiques. Ils sont la plus grande cause de mortalité à un âge où la lithiaise biliaire n'a pas eu le temps de se constituer. Dans l'ensemble, 50 % des enfants font des crises de déglobulisation plus ou moins graves, 50 % sont épargnés.

La gravité des crises elles-mêmes est difficilement estimée. Malgré un tableau clinique impressionnant, les enfants récupèrent un bon état général avec une rapidité remarquable (obs. II. Georges L...). La connaissance de ces faits donne malheureusement trop souvent aux parents et aux médecins une dangereuse tranquillité en ce qui concerne l'avenir du malade. A côté de notre cas personnel concernant l'enfant Marie D... (obs. VII) qui fut presque foudroyant, nous avons

relevé les cas anglais de Dawson of Penn où un enfant de 3 ans 1/2 meurt en six jours d'anémie aiguë, les cas allemands de Max Grob, où un nourrisson de 3 mois 1/2 meurt 24 heures après son hospitalisation.

Certaines familles sont particulièrement éprouvées par la maladie : les parents perdant successivement dans une histoire familiale impressionnante un enfant de 8 ans d'une insuffisance cardiaque due à la maladie hémolytique, un enfant de 7 ans de complications pulmonaires post-opératoires après splénectomie, un troisième enfant de 3 mois 1/2 d'anémie suraiguë. On comprend que dans de pareilles conditions une splénectomie faite avec les précautions nécessaires et avec un résultat heureux chez une quatrième enfant soit considérée comme une thérapeutique providentielle.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC

I. LE DIAGNOSTIC POSITIF de la maladie hémolytique peut être imposé par l'examen clinique et l'interrogatoire familial lorsqu'à un ictère acholurique ou à une splénomégalie isolés ou associés s'ajoute une anémie plus ou moins manifeste.

Mais l'on peut se trouver en présence d'une forme incomplète, dégradée ou même latente, et l'on s'exposerait à de graves erreurs en se basant uniquement sur ces éléments cliniques pour établir le diagnostic de certitude.

Nous avons vu en effet, l'inconstance de l'ictère et de l'anémie, et même quoique exceptionnellement de la grosse rate.

En est-il différemment pour les signes hématologiques et les épreuves biologiques, et peut-on les considérer comme des signes de certitude ?

Nous pensons qu'à eux seuls et en l'absence de tout signe clinique et lorsqu'ils ne se retrouvent pas chez les collatéraux ou les ascendants, ils ne peuvent suffire à poser le diagnostic.

Toutefois la présence dans le sang d'une grande proportion d'hématies granuleuses constitue un signe

de grande présomption mais qu'il est indispensable de compléter par la recherche de la fragilité globulaire. Il faut par contre, attacher beaucoup moins d'importance à l'anémie qui est passagère et inconstante.

La microcytose constitue pour les auteurs allemands un signe presque pathognomique. Mais il s'agit plutôt, comme nous l'avons vu, d'une conformation spéciale des hématies, globuleuses et à petite surface, que d'une microcytose proprement dite. Quelle qu'elle soit l'anomalie globulaire a une valeur considérable.

Enfin la ponction sternale peut apporter un signe d'une valeur capitale surtout si le sujet n'est pas anémique, en montrant la réaction érythroblastique de la moelle.

En résumé, les signes cliniques et biologiques n'ont, pris isolément, qu'une valeur de présomption. C'est leur association plus ou moins complète qui corroborée par la notion de familialité permet seule de poser le diagnostic de certitude.

II. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL de la maladie hémolytique se présente différemment suivant le caractère aigu ou chronique de l'évolution pathologique.

1° S'agit-il d'une affection ictérigène à allure chronique ?

C'est alors le diagnostic classique des ictères qui se pose, non pas celui de l'ictère catarrhal (Obs. VII) qui s'accompagne de décoloration des matières et n'a le plus souvent qu'une durée éphémère, non pas celui d'un ictère par obstruction où les signes de rétention

biliaire sont patents, où la localisation des douleurs attire plutôt l'attention sur le foie, mais plutôt celui de la maladie de Hanot où l'ictère est franc avec selles hypercolorées. Mais c'est une affection exceptionnelle sans aucun signe sanguin et nullement congénitale. Il semble d'ailleurs que Hanot lui-même en décrivant certaines formes frustes de l'affection qui porte son nom ait englobé des cas d'ictères hémolytiques.

Nous ne renouvellerons pas les classiques discussions sur l'identité de la cholémie familiale et de l'ictère hémolytique congénital. « La cholémie familiale, dit Chauffard, n'est pas absorbée par la théorie hémolytique; elle conserve toute son autonomie clinique », et l'absence de signes hématologiques lui paraît un argument de poids. Nous avons vu combien peu il faut tenir compte de ce dernier fait, et nous pensons que la cholémie familiale englobe dans sa description nombre de cas d'ictère hémolytique congénital.

2° S'agit-il d'une anémie à allure chronique ?

Aucun doute n'est possible lorsque celle-ci s'accompagne d'un ictère et d'une grosse rate. Et ce qu'on a décrit comme anémie ictérigène splénomégalique n'est, comme nous l'avons vu qu'une forme de la maladie hémolytique. Le diagnostic ne peut se discuter qu'avec l'anémie ictérigène sans splénomégalie qui ne s'accompagne pas de fragilité globulaire, qui n'est jamais guérie mais au contraire aggravée par la splénectomie et qui laissée à elle-même présente au point de vue évolutif un caractère de haute gravité.

Plus souvent, peut se poser le diagnostic avec l'anémie pernicieuse cryptogénétique de Biermer, affection cependant de nature bien différente qui s'accompagne de signes cliniques particuliers tels la glossite de Hunter, les complications nerveuses.

La numération globulaire donne un nombre remarquablement petit de globules rouges. La résistance globulaire est normale.

Mais d'une part, l'anémie de Biermer peut comporter de la fragilité globulaire, d'autre part le taux des hématies dans la maladie hémolytique peut atteindre un chiffre extrêmement bas.

C'est dans ces cas que l'examen hématologique prend une grande valeur. Le stigmate essentiel de la maladie hémolytique étant l'hémolyse compensée par une réponse médullaire, la réticulocytose, les hématies nucléées dans le sang circulant et dans la moelle sternale y existent toujours, sauf toutefois au cours des crises de déglobulisation graves. Dans l'anémie de Biermer ces signes de rénovation n'apparaissent qu'au moment des poussées d'amélioration ou à la suite du traitement par le foie de veau. Tout se passe comme si la moelle était frappée d'emblée.

3° Plus complexe encore est le diagnostic des affections qui soit dans leurs formes typiques, soit dans leurs formes incomplètes se traduisent essentiellement par une splénomégalie.

Chez l'adulte, à un examen superficiel on peut envisager l'hypothèse d'une leucémie. L'évolution généralement aiguë ou subaiguë et une simple formule san-

guine en permettent le diagnostic, mais on sait qu'il existe des formes leucémiques ou subleucémiques tout aussi bien de la leucémie lymphoïde que de la leucémie myéloïde. Ces cas sont embarrassants, car la leucocytose y reste normale, l'anémie est légère, on retrouve de l'anisocytose, et surtout dans la leucémie myéloïde, la forme sanguine « bigarrée » peut en imposer pour une formule normale comme celle de la maladie hémolytique.

Il faut rappeler là encore la valeur capitale de la ponction sternale. Jamais on ne retrouve dans les leucémies de poussée érythroblastique surajoutée à un myélogramme par ailleurs normal.

Le diagnostic peut encore se poser avec l'anémie splénique accompagnée de myélémie. Rappelons que dans cette dernière, il y a une leucocytose modérée, une polynucléose avec myélocytose neutrophile et une grande abondance d'hématies nucléées dans le sang circulant.

Mais le diagnostic le plus difficile peut-être est celui qui se pose avec la maladie de Banti.

On sait que cette affection, au cadre si vaste et d'ailleurs bien mal déterminé, a été décrite comme évoluant en trois phases : une phase de grosse rate avec anémie et leucopénie ou phase d'anémie splénique, une phase de troubles digestifs pendant laquelle peuvent apparaître des hématémèses ; enfin une phase de cirrhose avec ascite.

C'est au cours de la première phase que le diagnostic pourrait se poser : l'affection apparaît chez des

sujets jeunes, la splénomégalie est considérable, l'ictère d'intensité variable, le caractère familial peut exister, aucune étiologie n'est apparente et la splénectomie a les mêmes effets heureux que dans la maladie hémolytique.

Mais cette dernière n'évolue jamais en trois phases, ne s'accompagne ni d'hématémèses, ni d'albuminurie, ni de leucopénie. Il n'est pas jusqu'à la splénectomie qui ne fournisse un élément de diagnostic différentiel entre les deux affections : les rates de la maladie de Banti présentent une capsule épaissie et de la fibroadénie.

La plus grosse objection cependant que l'on puisse faire à ce dernier diagnostic, et qui peut être en elle-même suffisante pour permettre de ne pas s'y attarder, c'est que la maladie de Banti semble plus correspondre à un syndrome d'attente, groupant des faits très disparates, qu'à une affection vraie. Ce syndrome est sans cesse démembré au profit de maladies qui acquièrent une individualité propre, telle la forme hépatique de la dégénérescence hépatolenticulaire de Wilson, telle l'anémie splénique elle-même qui n'est certainement qu'un aspect de la maladie hémolytique. En un mot, la maladie de Banti serait inexistante. Et certains auteurs, Naegeli entre autres, n'en ont jamais rencontré.

Citons encore quelques autres diagnostics possibles de grosse rate :

La splénomégalie palustre, dans les pays d'endémie chronique paludéenne, où la phase chronique a été

précédée d'antécédents nets, où il a plus cachexie terreuse que subictère, où les petites poussées fébriles cèdent bien à la quinine.

Les exceptionnelles mycoses de la rate dont la base histologique est, comme nous l'avons vu, des plus discutée, et se confondrait avec certains aspects retrouvés dans la maladie hémolytique.

Il ne se pose pas avec l'érythrémie de Vaquez qui a des stigmates cliniques hématologiques tout à fait caractéristiques. Son intérêt doctrinal est de s'opposer presque point par point par sa physio-pathologie à la maladie hémolytique. On peut en effet la considérer comme due à un mécanisme d'hyposplénie où l'amoindrissement des deux fonctions essentielles de la rate : empêchante de la formation des globules rouges et destructrice des globules rouges, amène une polyglobulie considérable.

Les tumeurs de la rate, hydatiques, tuberculeuses ou syphilitiques, qui sont des diagnostics d'exception, ne méritent qu'une simple mention.

Par contre, *chez l'enfant*, le diagnostic de la splénomégalie se présente avec une complexité particulière.

La leucémie chronique est plus rare que chez l'adulte, cependant le diagnostic a pu se poser (obs. IX). Il se pose surtout avec la leucémie aiguë ou plutôt les leucoses aiguës aleucémiques.

C'est alors qu'un subictère léger ou passager, le caractère familial retrouvé par l'interrogatoire, font faire le diagnostic.

L'anémie de Von Jack-Luzet peut également prêter à confusion. On sait qu'elle se manifeste chez un enfant entre 6 et 20 mois environ, d'une manière insidieuse. L'attention est attirée par la pâleur, le développement insuffisant, le ventre gros et flasque. Il y a parfois une tumescence des chaînes ganglionnaires superficielles. L'examen hématologique indique une anémie à 3 millions et moins, une leucocytose nette et une énorme proportion d'hématies nucléées. Mais la fragilité globulaire n'existe pas, les plaquettes sont légèrement augmentées en nombre. L'évolution est généralement mortelle en 1 à 2 ans par anémie croissante et cachexie. On voit quels sont les points de ce tableau clinique qui peuvent se rapprocher de celui de la maladie hémolytique, ceux surtout qui en divergent et qui permettent une discrimination.

La maladie de Gaucher présente par bien des points des analogies avec certaines formes de maladie hémolytique. Elle se manifeste surtout dans l'enfance, mais est sept fois plus fréquente dans le sexe féminin. Dans cette affection également, c'est la grosse rate qui attire le plus souvent l'attention. L'hépatomégalie est un signe d'apparition plus tardive. Il n'y a pas d'ictère, mais des troubles de la pigmentation de la peau. On note parfois des adénopathies superficielles, des hémorragies, des lésions osseuses du crâne et du squelette, des altérations de la conjonctive oculaire. L'infantilisme peut apparaître au terme d'une évolution qui peut se prolonger quelques années. De plus, la maladie de Gaucher est souvent familiale et congéni-

tale. Mais l'hématologie donne une formule normale en dehors d'une légère anémie. La ponction splénique, tout comme la ponction sternale et la biopsie ganglionnaire, montreraient des cellules de Gaucher. La splénectomie enraye parfois une évolution qui est toujours fatale, l'intervention n'ayant qu'un effet palliatif. Au point de vue biologique, la maladie affecte bien l'appareil réticulo-endothélial, mais se rattache non pas à une hyperhémolyse, mais à un trouble du métabolisme des lipoïdes.

C'est encore chez l'enfant que se pose souvent le diagnostic avec la maladie de Hodgkin. Rappelons que d'autres signes physiques, telle que l'adénopathie cervicale, que d'autres signes fonctionnels, tels que le prurit et les rashes, que l'absence de caractère familial et de fragilité globulaire sont suffisants pour faire pratiquer une biopsie ganglionnaire et faire conclure à la lymphogranulomatose maligne.

Le Kala-Azar est également une cause de splénomégalie infantile, mais localisée à la région méditerranéenne, et plus spécialement à la Tunisie. Elle évolue avec de l'anémie et de la fièvre, mais sans autre stigmates hématologiques. Une recherche bien spéciale, celle du parasite causal dans le sang circulant et par ponction de la rate, assure le diagnostic de certitude.

Chez le nouveau-né, enfin, la constatation d'une grosse rate a pu faire songer à l'hérédo-syphilis. Cependant, celle-ci, à cet âge de la vie, s'accompagne le plus souvent de stigmates cutanés.

Chez le nouveau-né encore, peut se poser le pro-

blème de l'ictère idiopathique, dont la nature hémolytique est actuellement bien démontrée. Comme l'ictère de la maladie hémolytique peut se manifester également dès la naissance, li peut être intéressant de comparer les deux et de chercher les éléments qui font d'une même manifestation clinique, ici un fait physiologique, et là un fait pathologique. Peut-être cette comparaison contribuera-t-elle à éclairer quelques points restés obscurs de la maladie hémolytique.

Des analogies surtout symptomatiques existent entre l'ictère idiopathique du nouveau-né et l'ictère congénital. Le premier se manifeste aussi soudainement qu'une crise d'ictère hémolytique, il s'accompagne des mêmes stigmates sanguins (fragilité globulaire, présence d'hématies granuleuses et de quelques hématies nucléées), des mêmes modifications biologiques (bilirubinémie augmentée avec réaction indirecte d'Hymans Van den Bergh positive), enfin d'une température au-dessus de la normale, témoin de la destruction de l'hémoglobine et que l'on étiquette chez le nourrisson : fièvre transitoire ou fièvre de déshydratation.

Par ailleurs, on peut invoquer comme facteurs déclenchants de cet ictère les mêmes causes occasionnelles que dans l'ictère pathologique : le froid, l'intoxication due à une rétention méconiale, et surtout les perturbations hormonales qui marquent très vraisemblablement l'adaptation à la vie extra-utérine et dont la poussée mammaire et l'hémorragie vulvaire sont également des témoins.

Mais l'ictère idiopathique est toujours passager, n'est jamais familial, ne s'accompagne ni de grosse rate, ni d'urobilinurie, ni de microcytose.

Rappelons enfin quelques erreurs possibles et que nous avons relevées dans nos observations. On a pensé au paludisme pour l'enfant Jeanne F... (obs. III), puis à une kératite syphilitique alors qu'il s'agissait d'une infiltration cornéenne en rapport avec la maladie hémolytique.

2° S'agit-il d'une affection à *allure aiguë ou subaiguë* ?

Nous avons vu dans quelles conditions le diagnostic présente le maximum de difficultés :

- quand il s'agit d'une crise premier symptôme ;
- quand l'histoire familiale est négligée par le malade lui-même, qui ne songe pas à la mentionner ;
- quand enfin il s'agit d'une crise chez l'enfant, les accidents de déglobulisation étant chez lui souvent atypiques par leurs signes fonctionnels.

Les observations nous apprennent que les diagnostics faits le plus volontiers sont la banale et inexacte « fièvre de croissance » (obs. III), l'infection du cavum que le spécialiste infirme bientôt, l'intoxication alimentaire (obs. VI) à la suite de troubles digestifs à répétition qui remontent souvent aux toutes premières années. Ce n'est qu'au bout d'un temps très variable qu'un examen plus complet que les autres fait découvrir la grosse rate, les stigmates sanguins et explique tous les épisodes passagers précédents.

On a pu penser à une atteinte pleurale de la base gauche alors qu'il ne s'agissait vraisemblablement que d'une congestion de la rate avec ou sans poussée de péricapnité.

D'autres diagnostics se posent chez l'enfant avec une acuité plus grande encore. Les manifestations abdominales ont fait poser avec une particulière fréquence le diagnostic d'appendicite aiguë et fait pratiquer une appendicéctomie d'urgence, dont l'inutilité n'est apparue que quelques années plus tard du fait d'une rechute identique ou de l'apparition secondaire des manifestations chroniques et plus explicites de la maladie hémolytique.

La grosse rate, la prostration extrême, le souffle d'auscultation cardiaque, constituent un ensemble assez cohérent pour faire penser à une endocardite aiguë ou subaiguë et envisager un pronostic fatal.

Ailleurs nous retrouvons (obs. VI et IX) le diagnostic de fièvre typhoïde, malgré l'absence de taches rosées et la réponse négative du laboratoire, de septicémie grave d'origine inconnue.

Rappelons à ce propos que les septicémies graves, telles que celles dues au perfringens, à certaines syphilis secondaires, les intoxications par extrait de fougère mâle, ou les champignons, par exemple, s'accompagnent bien d'accidents anémiques et ictériques dus, comme dans les crises de déglobulisation de la maladie hémolytique, à des accidents d'hyperhémolyse. Mais ils sont nettement acquis et secondaires à un facteur morbide déterminé. Aussi les citons-nous

parmi les diagnostics différentiels qui pourraient éventuellement se poser. Ils ne rentrent pas dans le cadre de notre étude.

Parfois l'élément d'anémie aigue qui est le plus souvent à la base des crises de déglobulisation, est bien reconnu, mais attribué, en l'absence d'un interrogatoire précis qui aurait pu révéler la tare familiale à une autre étiologie telle qu'un purpura.

Il faut citer ici les anémies hémolytiques aiguës type Loederer, isolées par M. Fiessinger, et dont le tableau aigu, fébrile et affectant un caractère de haute gravité, peut simuler en tous points les accidents aigus de la maladie hémolytique. On sait que ces anémies sans cause évidente s'accompagnent d'une grosse rate et d'un subictère urobilinurique. L'examen hématologique montre la chute foudroyante des hématies, une réticulocytose élevée, la fragilité globulaire.

Cette anémie brutale « en coup d'archet » guérit rapidement et complètement, surtout sous l'influence semble-t-il de l'hépatothérapie.

L'interrogatoire ne donne aucun élément pouvant faire penser à une affection congénitale et héréditaire.

Dans quelle mesure l'insuffisance*de cet interrogatoire a-t-elle pu permettre de décrire une entité clinique qui nous semble présenter des analogies frappantes avec les crises de déglobulisation de la maladie hémolytique ? Il nous est difficile de le préciser.

III. Ce problème nous amène à la dernière question qui nous reste à envisager.

Peut-on opposer de manière légitime les ictères hé-

molytiques acquis, sans primitifs, et les ictères congénitaux ?

Nous avons vu dans un chapitre précédent d'après quels symptômes les classiques pensaient les distinguer l'un de l'autre.

Cette distinction nous paraît peu justifiable.

Isolons par exemple de nos observations le symptôme-ictère : nous voyons dans quelles conditions diverses il apparaît : rarement c'est un ictère du nouveau-né qui se prolonge indéfiniment (obs. VII) ; le plus souvent, c'est vers l'âge de 6 ou 7 ans ou un peu plus tard, vers la puberté, que les parents ou les camarades de l'enfant remarquent la couleur anormale des téguments. Sur 11 cas où notre interrogatoire a porté spécialement sur ce point, 5 fois l'ictère est apparu dans la petite enfance et 6 fois à la puberté. D'autres statistiques nous ont appris qu'en général la maladie ne se révèle que dans 25 % des cas durant les premiers mois de la vie. Pour peu que l'ictère apparaisse encore plus tard dans la troisième ou quatrième décade de la vie, ou que la première manifestation soit une crise brutale atypique, un interrogatoire superficiel pourra faire croire à tort au caractère acquis de l'affection, alors qu'il ne s'agissait que de l'extériorisation de signes restés latents jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte. On comprend de même qu'un subictère léger existant depuis la naissance passe facilement inaperçu d'un entourage peu observateur.

Dans notre observation IX, la malade affirmait bien

avoir été totalement bien portante jusqu'à l'âge de 22 ans, date à laquelle sa grosse rate et un ictère s'étaient révélés brusquement. Or, il apparut finalement que son enfance avait été troublée par des crises abdominales fréquentes apparaissant de manière inattendue, que la forme quelque peu étrange de sa tête avait frappé son entourage. Il est bien possible que sa maladie hémolytique eut été apparente pour un observateur averti dès sa petite enfance. Enfin, dernier argument, elle a transmis à son enfant une tare qui est bien héréditaire.

On peut de même commettre facilement une autre erreur et prendre pour cause des symptômes d'hémolyse ce qui n'est qu'une cause occasionnelle de leur première apparition. Et si nous supposons que notre malade de l'observation IX a bien présenté à l'âge de 20 ans une fièvre typhoïde, celle-ci, loin de provoquer un ictère hémolytique acquis, n'a fait que révéler une maladie hémolytique congénitale.

L'existence des formes latentes découvertes par un examen systématique (Jacqueline M..., obs. IV) est encore un argument en faveur de notre conception.

Un fait nous paraît cependant à retenir : c'est la plus grande proportion chez la femme ou plus généralement dans le sexe féminin de crises anémiques brusques et particulièrement graves.

Est-ce à dire que nous contestions la réalité de l'ictère hémolytique acquis, non, mais c'est un diagnostic qu'il ne faut porter qu'après s'être entouré des garanties que peuvent fournir un interrogatoire minutieux, et l'examen systématique des autres membres de la famille.

CHAPITRE VIII

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les constatations anatomo-pathologiques auxquelles on peut se référer sont rares. Il existe un certain contraste entre l'abondance des observations cliniques et la rareté des études anatomiques.

LA RATE a cependant été très étudiée, puisqu'il est possible de l'examiner non seulement après autopsie, mais aussi après splénectomie. Elle est toujours très augmentée de volume (4 à 10 fois son volume normal), mais sa forme extérieure n'est pas modifiée.

L'infiltration sanguine lui donne à la coupe une consistance molle. La capsule est dans la règle légèrement épaissie.

Histologiquement, la congestion active de la pulpe rouge prédominant sur les cordons de Billroth s'oppose à la congestion passive de stase observée dans les affections cardiaques. L'infiltration sanguine est à prédominance d'hématies nucléées étouffant les formations lymphoïdes et pouvant se présenter par places sous forme de véritables hémorragies interstitielles (Eppinger). Entre les cordons de Billroth, les sinus sont comme aplatis, difficiles à percevoir. Les macro-

phages pulpaire sont dans la règle en nombre supérieur à la normale. Ils sont en macrophagie active vis-à-vis des globules rouges et des pigments de déchet. Leur activité aboutit à un sidérose pigmentaire considérable dépassant de beaucoup le taux normal. Le meilleur procédé de coloration semble celui de Turnbull Perl (Bamatter). Cette image histologique correspond donc à une suractivité fonctionnelle de l'organe, elle est la preuve histologique du rôle de la rate dans la destruction globulaire.

A côté des particules d'hémosidérine, irrégulièrement réparties dans le tissu splénique, on rencontre du pigment ferrugineux dans de nombreux foyers sidéro-fibreux. Ils sont vraisemblablement le résultat de petites hémorragies donnant lieu au sein du tissu conjonctif à une prolifération périartérielle comme il s'en voit dans les organes ayant subi une gêne circulatoire.

Il existe à côté de l'hémosidérine un autre pigment ferrique sur lequel le sulfure d'ammonium et le ferri-cyanure de potassium donnent des images de « champignons fantômes ». Elles sont assez rares.

Enfin, les corpuscules bruns, groupés autour des follicules de Malpighi, prennent faiblement le rouge soudan et non les colorants ferriques. Il s'agirait d'hémofucine de nature lipoïdique.

Au total, en dehors des nodules sidéro-fibreux d'ailleurs inconstants, il n'existe aucune altération pathognomonique de la rate dans la maladie hémolytique.

C'est bien la conclusion à laquelle nous avait conduit l'étude de notre cas personnel (obs. IV), où la congestion n'était qu'ébauchée, les cordons de Billroth un peu densifiés, le pigment même en quantité normale.

LE FOIE ne présente jamais macroscopiquement de structures cirrhotiques, mais seulement et comme la rate, un léger état congestif.

Histologiquement, on constate une surcharge pigmentaire marquée. Le pigment siège dans les travées hépatiques sous forme de masses plus ou moins épaisses et surtout dans les cellules sous forme de fines granulations ; ces cellules restent saines d'aspect, il y a simple surcharge pigmentaire sans dégénérescence et sans hépatite. Il siège également dans les cellules de Kupffer. Eppinger, qui attribue à ces dernières un rôle important dans la biligénèse, signale leur grand nombre, leur hypertrophie et la présence dans leur protoplasme de nombreux débris d'hématies. Il admet que dans un premier temps les globules rouges sont accumulés dans la rate et y sont préparés à la destruction, mais que celle-ci finalement n'a lieu que dans les cellules de Kupffer. Ainsi l'appareil réticulaire d'Aschoff jouerait le rôle principal dans le processus hémolytique.

La vésicule n'est pas enflammée et les canaux biliaires sont libres. Mais la bile vésiculaire est épaisse et contient souvent de petits calculs pigmentaires.

LE REIN est également le siège d'une hémosidérose marquée ; elle n'a pas une grande signification et

rappelle surtout la première mention qu'en avait faite Minkowski.

LA MOELLE OSSEUSE présente des altérations importantes. Jusqu'en 1912, seul Guizetti les avait signalées. Elles ont de nouveau été étudiées depuis 1922. A la coupe, la moelle qu'on étudie habituellement sur le fémur, le sternum ou les côtes, apparaît rouge foncé, en pleine reviviscence. La moelle adipeuse cède la place en tous points à la moelle rouge. La moelle diaphysaire, même habituellement inactive, est en état d'hyperactivité.

Les signes de régénération portent sur tous les éléments du système erythroïétique. Les hématies nucléées sont en nombre considérable, de même que les myélocytes.

Il y a donc un véritable aspect fœtal qui serait dû à une persistance réelle de la disposition embryonnaire (Guizetti) ou à une réapparition secondaire à la destruction globulaire.

Mais il existe au sein même de la moelle des témoins d'une destruction globulaire locale. L'hémosidérine intra et extracellulaire n'est pas exceptionnelle. Bammatter décrit les coupes faites dans le tissu médullaire. Elles montrent des cellules réticulaires chargées de granulations hématiques. A côté de ces cellules, existent des éléments cellulaires globulifères, contenant des particules pigmentaires et jusqu'à 15 et 18 hématies. Dans ces éléments, on observe toutes les phases de la dégradation des globules rouges.

Les mêmes constatations pourraient être faites sur un frottis de la moelle. Mais on comprend combien plus intéressante est la ponction médullaire faite sur le vivant. Nous avons déjà décrit la technique de la ponction sternale et souligné son intérêt. Les myélogrammes chez les sujets atteints de maladie hémolytique donnent, à côté d'un pourcentage normal de polynucléaires neutrophiles, de moyens mononucléaires et de lymphocytes, une proportion considérable d'hématies nucléées ou d'érythroblastes. Par exemple, 35 % et 27 %, au lieu de 15 % qui est le chiffre normal. (Obs. II et III).

L'HÉMATOPOIESE EXTRA-MÉDULLAIRE se traduit par l'existence relevée dans certaines observations avec autopsie, de masses tumorales paravertébrales du plus grand intérêt. Nous avons réuni : un cas de Guizetti en 1912, un cas de Wertheman en 1927, un cas de Dawson of Penn en 1931 chez une femme de 53 ans, décédée d'anémie aiguë. Nous nous référons surtout à une dernière observation rapportée par Bamatter en 1932 chez un homme de 56 ans qui présentait à côté d'une maladie hémolytique typique, des accidents hémorragiques dont le dernier, une hématémèse abondante, amena une issue fatale.

Voici comment cet auteur décrit la masse latéro-vertébrale : elle siège sur la colonne vertébrale derrière l'œsophage, rétro et latéro-aortique, faisant hernie dans la cavité pleurale gauche; elle mesure respectivement dans ses trois dimensions : 6, 3, 5,5 centi-

mètres ; elle est de couleur rouge framboise. A sa surface, font saillie quelques noyaux également rouges.

A la coupe, le tissu intratumoral est rouge framboise, mou, humide, tremblolant et se compose de plusieurs noyaux.

Histologiquement, au-dessous d'une capsule nette abondent les cellules globulifères et des foyers composés de cellules plus petites à caractère lymphocytaire. Ces zones lymphatiques se disposent suivant une structure organoïde. D'autres zones sont d'aspect réticulaire avec amas cellulaires denses interposés. Là encore, l'hémossidérine est très abondante.

L'accord n'est pas encore fait sur l'interprétation qui doit être donnée à ces masses tumorales. Les premiers observateurs qui les avaient rencontrées avaient d'ailleurs fait à leur sujet des diagnostics divers tels que : lymphosarcome, myélome. En compulsant les observations on est frappé par l'analogie topographique et morphologique de la description de ces masses. Elles sont toujours rétropleurales, en contact avec la colonne vertébrale, de couleur rouge framboise, de consistance molle, serties par endroits d'une fine capsule. Elles présentent macroscopiquement une structure analogue à celle de la moelle et histologiquement une érythrophagie marquée avec abondance de pigment sanguin, ainsi que des cellules arrondies à caractère lymphocytaire.

Elles seraient soit de véritables foyers myéloïdes

aberrants, comparables aux rates surnuméraires que l'on découvre dans certaines autopsies, ou bien des amas cellulaires formés à partir d'éléments métastatiques de la moelle osseuse, transportés par voie sanguine, ou enfin, dit Bamatter, qui a trouvé au cours de son autopsie des ganglions rétropéritonéaux très développés, il ne s'agirait que de masses ganglionnaires ayant acquis secondairement et par un effort de rénovation de l'organisme une fonction myélopoïétique.

GANGLIONS. — Ils sont augmentés de volume, comme nous l'avait déjà appris la clinique. L'hypertrophie porte surtout sur les ganglions péritonéaux.

Histologiquement ils contiennent de nombreux lymphocytes, et des cellules réticulaires actives, jouant le rôle de macrophages, avec hémosidérine incluse.

C'est là encore la traduction d'une hématopoïèse et d'une érythrophagie marquées, l'activité médullaire paraissant ne pas suffire à maintenir l'équilibre des processus de destruction et de production globulaires de l'organisme.

En résumé, au cours de la maladie hémolytique se manifestent au point de vue anatomo-pathologique trois processus : un processus splénique avec congestion de la rate et signes de destruction globulaire ; un processus corollaire de débordement du foie par l'abondance des pigments qu'il a à éliminer ; un processus médullaire en activité surtout érythropoïétique formant hâtivement et en grande quantité des globules rouges et suppléé quand il est défaillant par des

formations myéloïdes hétérotropes et des masses glanglionnaires physiologiquement remaniées.

Ces formations pourraient d'autre part et en même temps que le système réticulo-endothélial assurer la fonction martiale et hémolysante de la rate après ablation de cette dernière.

CHAPITRE IX

PATHOGENIE DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE

Elle est actuellement fort mal connue, ce qui est explicable si l'on considère que la physio-pathologie des organes intéressés comporte encore de nombreux points obscurs.

Rappelons brièvement cependant quelques notions de physiologie normale qui semblent bien acquises et qui peuvent servir de point de départ aux diverses conceptions existantes.

La rate forme des globules rouges pendant la vie intra-utérine. A la naissance, sa fonction change et devient double : elle a d'une part une action empêchante sur la formation des globules rouges, d'autre part, une action hémolytique sur les hématies. L'agent de cette double action, son mécanisme direct ou indirect, par un intermédiaire réticulo-endothélial en général ou médullaire en particulier, sont des points non encore précisés. C'est vraisemblablement sur la moëlle qu'agit au premier chef l'activité splénique.

La fonction médullaire elle-même semble surtout s'exprimer dans la fonction hématopoïétique. Elle compense ainsi la destruction globulaire. On sait que

normalement 2 % des hématies de l'organisme sont quotidiennement détruites. Destruction et élaboration médullaires sont donc en équilibre dynamique.

Le foie fait partie du système réticulo-endothélial. Il a une action érythrophagique par les cellules de Kupffer. Il a par les cellules hépatiques un rôle encore discuté dans la biligénèse.

Un fait certain et primordial dans la physio-pathologie de la maladie hémolytique, c'est l'*hyperhémolyse*.

A quoi est-elle due ?

Deux théories s'affrontent pour l'expliquer :

— théorie splénique ;

— théorie sanguine ;

1°) *Théorie splénique*. — Pour les auteurs classiques, Minkowski et Von Krannhals, et après eux Gilbert et Chabrol en France, Meulengracht, Banti et Eppinger à l'étranger, la rate joue un rôle primitif et essentiel dans la genèse de la maladie.

Elle préside à la fragilité globulaire.

Elle détruit les globules rouges fragiles, exagérant ainsi son processus physiologique normal par hypersplénie.

Tantôt ces auteurs insistent sur le premier facteur, tantôt sur le second, tantôt sur les deux.

Voici comment Dawson of Penn explique l'évolution de la maladie : la destruction intense des globules rouges est compensée pour un temps avec succès par les organes hématopoïétiques. Les témoins de cet

effort de rénovation en sont les microcytes et les réticulocytes. L'anémie est le signe d'une compensation insuffisante. La moelle est hyperactive, mais normale dans sa structure et dans sa fonction. Puis l'hémolyse l'emporte, la moelle décline, l'anémie devient chronique et peut alors emprunter les stigmates de l'anémie pernicieuse.

Sur le terrain clinique, l'hypertrophie de la rate témoigne du bien-fondé de cette théorie.

Histologiquement, les figures d'érythrophagie que l'on observe sur les coupes, l'abondance des débris hématiques inclus dans les macrophages spléniques, la confirment encore pleinement. Les facteurs de la destruction seraient essentiellement les éléments spléniques cellulaires faisant partie de la charpente réticulo-conjonctive.

Le troisième argument thérapeutique : la splénectomie a également une grosse valeur. On sait qu'après l'intervention, l'anémie s'atténue, l'ictère disparaît ; on ne retrouve plus dans la formule sanguine d'hématies anormales. Ces signes se maintiennent chez les malades splénectomisés depuis des années et suivis régulièrement.

Mais à cette théorie purement splénique on peut objecter et à juste titre que la splénectomie n'a aucun effet sur la qualité du globule dont la fragilité peut s'atténuer après l'intervention, mais ne disparaît jamais complètement.

2^e) *Théorie sanguine.* — La cause primaire de la maladie est dans le globule rouge.

L'agent hémolytique de nature inconnue agit directement sur les hématies sous forme d'hémolysines libres dans le sang circulant ou fixées sur les globules, ou encore par l'intermédiaire de la moelle qui élabore des globules de mauvaise qualité ou malformés susceptibles d'être détruits facilement et en plus grand nombre que dans les conditions physiologiques normales.

Pour d'autres auteurs, la fragilité globulaire initiale est en relation directe avec l'hypocholestérolémie, la cholestérine manquant à son rôle protecteur vis-à-vis de l'hématie.

Pour d'autres encore, et qui aboutissent à des conclusions identiques aux nôtres : la fragilité est due à une véritable dystrophie globulaire. Les hématies présentent une malformation congénitale et héréditaire caractérisée par un petit diamètre, une forme globuleuse, la disproportion qui en résulte entre une surface minime et un volume considérable.

La rate ne joue qu'un rôle secondaire dans le mécanisme pathologique. Elle emmagasine et dissocie les déchets cellulaires s'hypertrophiant comme elle, le fait expérimentalement après injections intraveineuses d'eau distillée, par exemple. Suivant l'expression imagée de Ponfick : « La rate n'est que le cimetière des globules rouges. »

La moëlle, comme dans l'hypothèse précédente, cherche à contrebalancer la destruction des globules rouges et produit non seulement des globules de mauvaise qualité, mais extrêmement nombreux. Rappe-

lons qu'elle semble, tout aussi bien que la rate, être le siège d'une destruction globulaire.

Après avoir exposé ces diverses théories, il nous faut maintenant conclure :

L'existence de la faiblesse et de l'anomalie globulaire nous paraît indubitable. C'est en elle qu'il faut chercher l'origine de toutes les manifestations de la maladie. Par quel mécanisme entraîne-t-elle une hyperactivité hémolytique de la rate et plus généralement du système réticulo-endothélial, pourquoi cette hyperhémolyse est-elle aussi mal tolérée ? Nous ne pouvons le préciser, bien des points restant encore obscurs dans les rapports du système globulaire avec le système splénique.

Si cette inter-réaction reste encore pour nous mystérieuse, il n'est peut-être pas téméraire de lui attribuer un rôle dans la genèse de la maladie hémolytique, s'il est vrai que, comme l'écrit Meulengracht, la vie soit un perpétuel équilibre de forces qui se compensent les unes les autres ; la maladie n'étant que la rupture passagère ou permanente de l'équilibre de ces forces.

Deux problèmes accessoires se rattachent à la question pathogénique non encore résolue de la maladie hémolytique.

Quel est le facteur hémolytique si nous supposons qu'il existe ?

L'apparition de la cholémie pigmentaire peut-elle servir à éclairer le problème de la biligénèse ?

En réponse à la première question, les considéra-

tions sur les hormones apportent une explication sinon vérifiée du moins vraisemblable.

Les auteurs allemands ont déjà souligné que c'est chez l'enfant en période de croissance que se produisent les manifestations les plus nettes de la maladie hémolytique. Parmi les hormones, l'hypophyse fournirait la plus importante. On sait déjà qu'elle agit sur le foie. On peut tout aussi bien supposer qu'elle agit de même sur la rate, excitant l'action empêchante de l'organe sur l'hématopoïèse, excitant aussi son action normalement destructrice.

L'action splénique ne joue elle-même que par l'intermédiaire de la moelle osseuse.

L'altération du foie expliquerait certains troubles que nous avons observés du métabolisme hépatique, en ce qui concerne le glycogène et l'eau. Il n'est pas jusqu'à l'hypoacidité stomacale qui ne puisse être en rapport avec un trouble hypophysaire.

Les divers aspects du second problème peuvent se traduire en clinique par les comparaisons que l'on est amené à faire entre les formes ictériques et anictériques. On peut discuter en effet de la raison qui fait que dans certaines formes la teinte jaune des téguments est manifeste et dans d'autres absente. Le problème porte sur le rôle de la cellule hépatique.

Pour Widal, Abrami et Brûlé, la cellule hépatique reste saine, mais elle est physiologiquement incapable d'éliminer l'excès de bilirubine que lui apporte la circulation. La biligénie est extra-hépatique.

Pour Hymans Van den Bergh et ses élèves, la bili-

rubine qui dérive de la dégradation de l'hémoglobine a une qualité particulière qui l'empêche de passer par l'émonctoire hépatique. A partir d'un certain seuil sanguin, l'ictère apparaît.

Pour d'autres enfin, et M. Chabrol s'est fait le défenseur de cette opinion, le foie joue un rôle important dans la biligénèse, même au cours des ictères hémolytiques.

La cellule hépatique qui normalement élabore de la bilirubine, se trouve débordée dans sa fonction d'excrétion. L'excès s'élimine par le pôle sanguin et passe dans la circulation générale. La cholémie apparaît alors. On conçoit que la cellule hépatique de même qu'elle continue à éliminer par les voies normales une quantité de bilirubine, égale ou même supérieure à la quantité habituelle, élimine normalement les sels biliaires et la cholestérine.

Il n'en reste pas moins vrai que le facteur essentiel qui conditionne l'apparition de l'ictère reste inconnu. Dans les anémies, il y a bien destruction globulaire exagérée, mais jamais d'ictère. Ce facteur inconnu s'intercale entre l'hyperhémolyse et l'hyperbiligénèse. Il dépend peut-être du foie ou mieux encore du système réticulo-endothélial.

CHAPITRE X

ETIOLOGIE

La maladie hémolytique est une affection assez rare — puisque depuis les observations classiques, les publications ne font état que d'un nombre restreint de cas. Meulengracht, en 1922, en groupe 39 au Danemark ; Gänsslen, en 1927, en réunit de 120 à 150 nets, mais il ne compte pas, dans ce total, de nombreux cas dégradés, plus difficiles à diagnostiquer.

Pour ce dernier auteur, l'affection serait plus fréquente en Allemagne du Sud, où elle se manifesterait par de véritables apparitions régionales, analogues à celles de certains foyers d'hémophilie.

En réalité, il semble bien que la fréquence de la maladie dépende surtout de la connaissance qu'en ont les cliniciens, et que les cas se multiplient lorsqu'ils savent les dépister. Elle serait cependant moins fréquente en Amérique qu'en Europe.

Deux facteurs dominent son étiologie. Elle est *congénitale*, d'une part ; d'autre part, elle est *familiale* et *héréditaire*.

Nous avons déjà insisté sur l'importance et la signification du *caractère congénital* de l'affection, et montré comment il n'apparaît qu'à la faveur d'enquêtes systématiques.

Le caractère familial et héréditaire se dégage de la simple lecture des observations. Dans la plus grande majorité des cas, plusieurs membres de la même famille sont atteints. La publication initiale de Minkowski présentait déjà huit sujets d'une même famille, tous ictériques, les uns dès la naissance, les autres plus tard. Des lignées d'ictériques congénitaux ont été établies depuis par différents auteurs : Von Krannhals, Meulengracht en 1910, Guizetti en 1912 ; d'autres sont encore plus récentes — nous joignons à nos observations sept arbres généalogiques.

L'hérédité de la maladie hémolytique est donc une notion déjà bien connue.

Quelle est la nature de cette transmission héréditaire ? S'agit-il d'une hérédité infectieuse syphilitique ou tuberculeuse, comme le croyaient Hayem, Chauffard et ses élèves, comme on l'admet encore couramment aujourd'hui ?

Tous les faits cliniques nous paraissent s'opposer à cette manière de voir.

Aucun stigmate hérédo-syphilitique ne nous est apparu chez nos propres malades. La grosse rate des nouveaux-nés, les malformations crâniennes, la kératite traitée par l'arsenic (obs. III), l'ulcère du sujet jeune non porteur de varices, autant d'arguments sans valeur puisque chacun de ces divers symptômes peut être rattaché d'une manière directe à la maladie hémolytique elle-même.

Les réactions sérologiques ont été toujours négatives. Auraient-elles été positives que l'on aurait pu

invoquer les modifications bien connues du sang des ictériques.

L'échec total du traitement aussi bien mercuriel, bismuthique, qu'arsenical, qui a pu être tenté dans la maladie hémolytique nous apparaît au reste un argument important. Et si les auteurs que nous avons nommés voient dans les accidents interthérapeutiques (crises de déglobulisation brusques) un phénomène d'Herxheimer splénique et par conséquent un appui pour leur thèse, nous y voyons plutôt l'intolérance d'un organe fragilisé et malade.

D'autre part, il serait surprenant que dans un syndrome si remarquable par la fixité de ses signes et de son évolution dans sa forme typique, on ne retrouve pas toujours l'hérédo-syphilis avec netteté.

Quant à la tuberculose, elle n'a guère plus d'arguments cliniques ou biologiques à son appui.

Si nous avons trouvé des cuti-réactions à la tuberculine positives chez des enfants d'une dizaine d'années, le fait n'est pas pour nous surprendre à la suite des inoculations répétées de la vie citadine et des milieux hospitaliers. Nous n'envisagerons pas plus longtemps les réactions intenses par les injections intradermiques de tuberculine qui surviendraient chez les enfants hémolytiques. Elles ne sont pas l'apanage de ces derniers.

Le fait qu'un de nos enfants splénectomisé (obs. IV) fut trouvé porteur d'une ascite tuberculeuse, le fait encore que chez un autre enfant survint une pleurésie séro-fibrineuse (obs. I), ne nous paraissent être que des

coïncidences ne dépassant pas la fréquence générale de la tuberculose.

En réalité, l'hérédité de la maladie hémolytique est de nature essentiellement différente. Elle suit dans sa transmission les règles fixées par Mendel et se classe dans la catégorie des affections apparaissant comme un caractère morbide dominant et indépendant du sexe. C'est là une notion capitale encore insuffisamment connue, qui apparente la maladie hémolytique à la chorée de Hutigton, à la rétinite pigmentaire, aux malformations des extrémités en pince de homard, ou à la polydactylie, affections se transmettant toutes suivant le même mode.

Comment se définit la loi mendélienne concernant le caractère morbide dominant ? Au fait qu'un sujet hybride marié à un sujet sain, donne une descendance comportant 50 % de tarés comme lui.

Les descendants sains ont une descendance saine, à moins toutefois d'alliance éventuelle avec un sujet malade. Chez eux le facteur pathologique est en fait éliminé.

Notons que si deux individus hybrides contractent une union, ils auront théoriquement dans leur descendance 50 % d'hybrides, 25 % de sujets sains, 25 % de sujets qui transmettront à tous coups la tare à leurs descendants. Cette éventualité n'est qu'exceptionnellement réalisée.

Tous les éléments de cette loi véritablement mathématique peuvent être vérifiés d'après les lignées de malades que nous avons précédemment citées, et

d'après nos propres observations, à condition de considérer à partir d'un sujet malade un grand nombre de descendants. En effet, bon nombre d'éléments de ce mode de transmission sont connus surtout par les expériences faites dans les règnes végétal et animal ; mais chez l'homme, il existe des causes d'erreurs faussant les statistiques : soit assertions erronées du malade lui-même, soit mortalité en bas âge (obs. IV et II), soit erreurs de diagnostic, soit cas latents, sans parler d'éléments perturbateurs définis dans toutes les expériences sur l'hérédité et qui sont bien connus des généticiens.

C'est ainsi que nous relevons dans les familles que nous avons observées à partir d'un sujet initial :

Obs. 1. — 6 malades ; 5 sujets indemnes ; 4 sujets sur lesquels nous manquons de précisions et que nous qualifierons de douteux.

Obs. II. — 7 malades ; 1 sujet indemne et 2 douteux.

Obs. III. — 1 malade ; 1 sujet indemne.

Obs. IV. — 4 malades ; 5 sujets indemnes ; 2 douteux.

Obs. V. — 3 malades ; 5 sujets douteux.

Obs. VII. — 6 malades ; 4 sujets indemnes ; 4 douteux.

Obs. IX. — 3 malades ; 7 douteux.

La proportion mendélienne se vérifie donc dans l'ensemble.

De plus, nous vérifions aisément qu'un sujet sain ne donne jamais une descendance tarée. L'indépen-

dance par rapport au sexe est également nette. Nos 25 cas réunissent 11 sujets du sexe masculin et 14 du sexe féminin. Rappelons une ample statistique américaine qui donne, sur 100 cas, 55 hommes et 45 femmes.

Le vecteur de la tare ainsi transmise nous paraît être le globule rouge malformé, entraînant par le jeu normal de la physiologie les manifestations cliniques diverses de la maladie.

Le groupe sanguin nous paraît, par contre, parfaitement indépendant des lois de la transmission.

Une autre question se pose encore :

Si haut que l'on remonte dans une lignée, la logique fait concevoir un cas initial. A quoi est due son apparition ? Vraisemblablement à une mutation brusque portant sur un « gène » analogue à celle qui fait apparaître de nouvelles races dans les élevages des botanistes et des entomologistes, analogues encore à celles qui, dans les âges passés, ont créé de nouvelles espèces fortifiées ou effacées ensuite par les lois de la sélection naturelle et de l'adaptation au milieu.

Il ne nous est pas possible de préciser par quoi est déclenchée cette mutation. M. Apert soulève l'hypothèse qu'à l'origine le tréponème, ou le bacille de Koch, seraient en cause. La lésion une fois constituée se transmet par elle-même et l'agent infectieux ne joue plus aucun rôle dans l'hérédité. Il en résulte que le traitement dirigé contre l'infection initiale n'a plus aucun effet, « l'altération héréditaire étant fixée dans la lignée et n'obéissant plus dans sa transmission

qu'aux lois de Mendel ».

Cette hypothèse ne nous paraît pas vraisemblable, si l'on se réfère aux faits expérimentaux étudiés dans les règnes animal et végétal.

En réalité, comme l'a dit le Professeur Robert Debré, l'ictère hémolytique et la maladie hémolytique appartiennent avec toutes les maladies héréditaires et familiales à une catégorie morbide tout à fait spéciale et dépendant de causes mystérieuses n'ayant aucun rapport avec la syphilis ou la tuberculose.

CHAPITRE XI

TRAITEMENT DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE

L'impossibilité d'opposer à la maladie hémolytique un traitement rationnel étiologique a fait envisager avant l'ère de la splénectomie, diverses thérapeutiques médicales, dont la multiplicité même prouve le peu d'efficacité.

1° LE TRAITEMENT MÉDICAL, le seul auquel on avait autrefois recours, ne saurait actuellement encore être complètement éliminé. Il peut, dans les cas où la splénectomie est contre-indiquée, rester la seule ressource thérapeutique, et dans les autres cas préparer le malade à l'intervention en améliorant l'état général. Il est purement symptomatique et n'oppose à l'affection que des palliatifs. Il cherche dans ses divers modes à seconder l'effort de l'organisme dans sa lutte réparatrice contre la déglobulisation sanguine.

Une anémie marquée indique le repos absolu au lit, la médication martiale sous forme de protoxalate de fer. L'arsenic a donné moins de résultats heureux qu'il n'a provoqué de crises de déglobulisation inattendues et fâcheuses. L'opothérapie médullaire, le sérum hématopoïétique de Carnot donnent des résultats divers et en règle insuffisants.

Certains auteurs ont cherché à accroître la résistance globulaire en faisant absorber aux malades du

chlorure de calcium ou de la cholestérine. Ils ont réussi dans l'ensemble à améliorer l'état général sans modifier les stigmates sanguins et sans éviter les rechutes ultérieures.

Quant à la radiothérapie splénique, après une période de vogue, elle est à juste titre considérée comme dangereuse et susceptible de provoquer des crises sans présenter à son actif aucune efficacité quelconque.

2° LA SPLÉNECTOMIE est une intervention logique, dont le bien-fondé est confirmé par de nombreux faits expérimentaux sur l'animal, par ce qu'on connaît actuellement de la physio-pathologie de l'affection et par les résultats qu'elle compte déjà à son actif.

Après la première tentative couronnée de succès de Banti en 1903, nous avons vu que dès 1914 MM. Gilbert et Chabrol, et Bénard, avaient groupé 48 cas dont 43 succès et 5 morts post-opératoires. Il faut signaler toutefois qu'on peut douter rétrospectivement qu'il se soit agi dans tous les cas de maladie hémolytique certaine.

La thèse de Ch. Lemaire réunit et étudie 26 cas de splénectomie chez l'enfant comportant 3 décès post-opératoires (1925).

En 1926 Mayo rassemble au Congrès de Londres toutes les splénectomies pour ictère hémolytique de sa statistique personnelle qui compte 62 succès opératoires et 4 morts.

MM. Fiessinger et Brodin peuvent donc conclure d'une manière légitime en 1927 que « seule de tous

« les traitements proposés pour l'ictère hémolytique,
« la splénectomie donne des résultats complets et dé-
« finitif. »

D'après Conrad Mayer, depuis 1920, on peut grouper 80 cas, dont 40 en Allemagne, et 27 à la Clinique Mayo, avec observation complète, diagnostic certain et résultat suivi.

Résultats. — En parcourant la littérature, on est frappé par le ton enthousiaste des auteurs qui ont eu recours à la splénectomie et observé ses résultats. On a l'impression d'un nombre considérable d'interventions heureuses.

En effet, dans les cas que nous grouperons sous le qualificatif d'heureux, l'amélioration suit de près l'acte opératoire.

Cliniquement, c'est au jour le jour que l'on peut observer la diminution de l'ictère, de l'urobilinurie et de l'anémie.

L'ictère diminue entre le quatrième et le huitième jour, parfois dès le lendemain. Le nombre des hématies augmente avec une rapidité qui est variable suivant les cas. Par contre, la teneur en hémoglobine ne remonte que très lentement et les hématies granuleuses ne retrouvent leur taux normal qu'après quelques mois. La cholémie s'abaisse rapidement vers la normale. L'hypocholestérolémie disparaît. Parfois survient une surélévation remarquable du taux du cholestérol.

Mais il faut noter que si la fragilité globulaire diminue parfois et passe par exemple de 8 à 6,5, puis à

5,2 après deux mois, comme dans un cas de Chauffard, elle ne devient absolument normale que dans des cas exceptionnels. Peut-être faut-il considérer qu'il existe dans l'organisme en dehors de la rate d'autres foyers d'hémolyse — ou plutôt il faut voir là une preuve que la tare sanguine subsiste.

Ces résultats se maintiennent pendant toute la durée du temps où on a pu observer les malades : dix ans et plus.

Mais en réalité, quoique tout symptôme fonctionnel ait disparu, que le danger des crises de déglobulisation soit écarté, au point de vue doctrinal il n'y a pas de véritable guérison, et comme on l'a déjà dit dans les interventions sur les goîtres basedowiens, seul « l'organe indicateur » a disparu.

Les résultats ne sont pas toujours aussi favorables. En dehors des dangers inhérents à toute intervention chirurgicale et qui prennent surtout la forme de complications pleuro-pulmonaires ou de shock opératoire, il faut compter avec des indications mal posées, telles qu'intervention trop tardive, anémie de déglobulisation trop accentuée, moelle osseuse trop altérée. Par ailleurs, la splénectomie n'est pas en elle-même une intervention bénigne. Elle s'accompagne d'une spoliation sanguine correspondant au cinquième du poids de l'organe, proportion non négligeable dans les splénomégalias considérables et chez les malades très anémiés. La mortalité opératoire est dans toutes les statistiques de 6 %.

Enfin, il existe indubitablement des cas de « splé-

nectomie aggravante », probablement par troubles endocriniens, puisqu'il faut logiquement penser, sans préjuger de leur action favorable ou défavorable, que des perturbations humorales suivent toute splénectomie.

Chez l'enfant, les résultats de la splénectomie sont très variables. Le plus jeune enfant opéré semble celui de Beck, il était âgé de 5 mois et ictérique depuis sa naissance. Un autre, suivi par Max Grob, est âgé de 4 ans et demi. La thèse de Ch. Lemaire, élève de MM. Nobécourt et Mathieu, donne sur 26 cas de splénectomie chez les enfants une mortalité de 11,53 %, donc nettement plus élevée que chez l'adulte où elle est de 6,48 %. Depuis lors, cependant, il semble qu'avec certaines améliorations techniques, la mortalité ait baissé.

Notre cas personnel ne peut qu'apporter malheureusement une note pessimiste à ces statistiques. L'enfant Jacques M..., âgé de 9 ans et demi, opéré dans des conditions parfaites et dans un service spécialisé, mourut dans les vingt-quatre heures qui suivirent l'opération. (Obs. IV).

Indications. — Il faut donc poser avec une rigueur particulière les indications de la splénectomie dans la maladie hémolytique. Il ne faut pas considérer automatiquement comme justiciable de la splénectomie tout malade qui se présente avec un diagnostic certain. Et certains auteurs se sont même demandé si dans une affection qui comporte des survies aussi prolongées, il était légitime de la poser en général. Ils

négligent à tort, il est vrai, les drames subits de la déglobulisation qui surviennent d'une manière absolument imprévisible et dont les observations de Dawson of Penn et les nôtres (obs. II et VII) sont des illustrations frappantes.

Aussi semble-t-il plus rationnel d'envisager d'une part des *indications vitales*, parmi lesquelles nous rangerons l'anémie progressive lorsqu'elle n'est pas arrivée à un taux trop bas de déglobulisation, amoindrisant de manière dangereuse la résistance du malade; les cas où les crises brusques de déglobulisation semblent être le caractère évolutif principal de l'affection.

Nous rangerons parmi les *indications absolues* les cas avec poussées répétées ictériques ou anémiques, ou encore douloureuses, faisant de la vie du malade une infirmité sans répit ; ou les cas avec insuffisance cardiaque marquée, ou encore ceux compliqués de lithiase pigmentaire importante. Cette dernière soulève d'ailleurs la question de la double intervention biliaire et splénique. Certains ont voulu se contenter d'une cholécystectomie sans parer aux poussées infectantes d'angiocholite et surtout à l'évolution du processus splénique, qui a pu emporter ultérieurement les malades. Il semble donc que là, comme dans tous les autres cas, le temps nécessaire et essentiel de l'intervention doive bien porter sur la rate.

Les *indications relatives* sont plus délicates à formuler.

Chez l'adulte, il faut savoir envisager le genre de vie du malade, sa condition sociale qui lui permet une vie plus ou moins pénible, des soins médicaux plus ou moins prolongés et appropriés, un métier enfin conforme à ses possibilités physiques. Chez l'enfant, il faut parer à temps au danger d'un infantilisme menaçant un organisme en état de croissance, éviter l'insuffisance cardiaque qui découle d'une compression abdominale mal supportée, en particulier dans les premières années de la vie. Il faut surtout compter avec le danger considérable des crises soudaines qui emportent les enfants en quelques heures, comme nous l'avons rapporté dans de nombreuses observations. Enfin, dans certaines familles particulièrement éprouvées après le décès de plusieurs enfants élevés à grand peine et pourtant emportés fatalement et successivement, une splénectomie préventive apparaît comme un véritable sauvetage.

Le gros argument qui milite en faveur de la splénectomie est donc l'impossibilité de poser un pronostic précis dans une affection dont l'évolution peut apporter les plus grandes surprises.

Technique de la splénectomie. — Lorsque la splénectomie est décidée, il est naturel de chercher à mettre le malade dans les meilleures conditions possibles. En dehors du traitement préopératoire habituel qui cherche à renforcer l'état général, on choisira la meilleure technique chirurgicale rendant moins gênantes les adhérences périspléniques fréquentes qui prolongent malencontreusement l'intervention.

C'est ici que se pose la question de la transfusion. Elle a joui, et elle jouit encore, d'une grande faveur. L'observation de Victorine M... (obs. I) montre comment MM. Schwartz et Loederich préparèrent leur malade par des transfusions d'abord espacées tous les trois jours, puis quotidiennes de 200 à 300 gr. de sang. Enfin, sur la table d'opération, l'opérée reçut 1.200 cm³ d'un donneur universel. Cependant, l'une des transfusions préopératoires n'avait pas manqué d'entraîner une crise de déglobulisation avec chute de 1 million de globules rouges, chiffre considérable si l'on veut bien envisager l'état d'anémie où se trouvait la malade.

Dans la publication de Dawson of Penn, nous voyons une malade âgée de 65 ans, en état d'anémie hémolytique chronique, souffrant d'une complication angiocholétique et qui meurt après une transfusion qui lui est fatale. Une autre malade observée par le même auteur reçoit successivement 350, 600, 500 cm³ de sang, répartis sur seize jours; après chaque transfusion, elle a des vomissements, une diarrhée marquée, une poussée d'ictère; elle meurt au seizième jours en état d'anurie.

Chez l'enfant, nous pouvons rappeler le cas de M. Cathala, rapporté à la Société de Pédiatrie: un enfant âgé de 6 ans est préparé la veille d'une splénectomie par une transfusion préopératoire de 100 cm³ de sang pris chez un donneur universel. Il fait le lendemain une crise de déglobulisation des plus nettes avec température à 39°, chute de 1 million de globules

rouges, incident obligeant à différer la splénectomie de quinze jours. Celle-ci faite ensuite, mais cette fois sans transfusion préalable, a eu le cours et les suites les plus normaux.

Comme l'ont montré MM. P. Emile Weill et Lamy, il est vraisemblable que ces accidents s'expliquent par l'agglutination et l'hémolyse des hématies du receveur, par le plasma du donneur, malgré l'emploi des donneurs dits « universels » du groupe IV.

Théoriquement, la dilution du plasma injecté dans le système vasculaire du transfusé suffit à éviter tout risque d'agglutination. Certains plasma possèdent cependant un taux d'agglutinines très élevé, d'où risque d'accidents, particulièrement grand quand le transfusé est porteur d'une tare sanguine comme c'est le cas dans la maladie hémolytique.

Il faut donc savoir ne pas prescrire à la légère les transfusions chez les malades en état d'anémie. D'autre part, on ne prescrira pas de transfusions massives ; on recherchera un donneur du même groupe que le malade. On pourra aussi, au cours de l'intervention, exprimer le sang de la rate du malade et le réintégrer dans sa circulation par voie intra-veineuse suivant la méthode américaine.

3° PROPHYLAXIE. — Du point de vue prophylactique, rien ne peut être fait pour empêcher l'apparition de la maladie. Dans la descendance d'un sujet atteint, la tare frappe inmanquablement un sujet sur deux. Par contre, tout danger est écarté pour les enfants

des sujets épargnés. Il faudrait donc, pour que la maladie s'éteigne, que les malades meurent sans descendance, ce qui ne peut être que le fait du hasard et non de mesures systématiques.

En pratique, cependant, un médecin consulté pourra déconseiller le mariage à tout sujet atteint de maladie hémolytique.

OBSERVATION I

MALADIE HÉMOLYTIQUE RECONNUE CHEZ UN ENFANT DE 10 ANS, A L'OCCASION D'UNE CRISE AIGUE DE DÉGLOBULISATION. ARBRE GÉNÉALOGIQUE COMPORTANT SEPT SUJETS ATTEINTS. TROIS SPLÉNECTOMIES AVEC BONS RÉSULTATS.

L'enfant DANIEL M..., âgé de 8 ans et demi, est admis à l'hôpital Beaujon, dans le service du Professeur Robert Debré, le 5 mars 1932, pour état fébrile grave s'accompagnant d'anémie.

L'enfant est né à terme et pesait à la naissance 3 kgs 200 ; il a été nourri au sein ; il s'est développé normalement jusqu'à l'âge de 7 ans.

A l'âge de 8 ans, il présente un ictère avec température à 38°2. Cet épisode, au cours duquel on a noté pour la première fois une grosse rate dure deux mois environ. L'enfant se rétablit complètement et mène une vie normale, allant en classe régulièrement.

Six mois après, à la fin de janvier 1932, il commence à se plaindre de fatigue et présente une pâleur de plus en plus marquée. Puis brusquement, dans la nuit du 20 février, à 2 heures du matin, sa température monte à 40° et s'y maintient. L'asthénie est profonde, l'anorexie complète. Un médecin consulté, en présence de cet état grave, après un examen au cours duquel il note une grosse rate et un souffle cardiaque, pose le diagnostic d'endocardite maligne.

Quelques jours après, des symptômes nouveaux apparaissent sous forme de vives douleurs dans l'hypocondre droit et de vomissements alimentaires et bilieux. M. Lamy appelé alors, devant les signes dominants d'anémie aiguë, envisage l'opportunité d'une transfusion et fait entrer l'enfant dans le service.

On pratique alors un examen complet ; on est surtout frappé par la pâleur extrême des téguments et des muqueuses, la prostration profonde de l'enfant. La température est à 38°, avec pouls très rapide à 116, mais bien frappé.

La rate est palpable, dure, débordant les fausses côtes d'un travers de main. Le foie est douloureux et palpable sur 4 travers de doigts. On note de nombreux ganglions bilatéraux, cervicaux, maxillaires sus-épitrochléens, inguinaux, de consistance dure. L'auscultation du poumon est négative. On entend au niveau du cœur un souffle mésosystolique sans propagation. La tension artérielle est à 10-6. La langue est propre et humide, les amygdales sont un peu grosses.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, pas de pigments biliaires, mais une quantité importante d'urobiline.

L'examen du sang donne les résultats suivants : Globules rouges, 1.520.000. Hémoglobine, 30 %. Valeur globulaire, 1. Globules blancs, 6.000. Polynucléaires neutrophiles, 43. Polynucléaires basophiles, 1. Grands mononucléaires, 8. Moyens mononucléaires, 36. Lymphocytes, 12. Grosse anisocytose. Hématies granuleuses, 5 %. Temps de saignement et temps de coagulation normaux.

Les jours suivants, l'enfant accuse encore des douleurs

dans l'hypocondre droit qui est sensible à la palpation avec résistance nette de la paroi. La température tombe progressivement (Fig. n° 6), le teint est plus coloré, mais devient subictérique.

Un nouvel examen hématologique donne les résultats suivants : G.R., 2.930.000; H., 45 %; val. glob., 0,76; G. B., 7.200, avec formule leucocytaire normale et 10 % d'hématies granuleuses.

Le 20 mars, la température monte à nouveau à 40°, on note une angine rouge et quatre jours après, donc dix-neuf jours après son entrée, l'enfant fait une rougeole typique précédée d'un rash prémorbilleux. Cette rougeole évolue sans incident et n'empêche pas l'ascension du taux des globules rouges qui monte à 3.200.000, puis à 3.545.000.

Une cuti-réaction à la tuberculine se montre positive le 2 avril au décours de la rougeole. Les urines contiennent toujours de l'urobiline en quantité importante. On complète l'examen par un examen des selles qui montre la présence de stercobiline, et par un dosage de la cholestémie sanguine : 10 mmgr. par litre.

Le seul traitement a consisté en extrait de foie de veau per os.

Le 7 avril, l'enfant quoique encore subfébrile est repris par la famille.

L'examen, la connaissance des antécédents familiaux qui font suite à cette observation font poser avec certitude le diagnostic de crise de déglobulisation au cours d'une maladie hémolytique.

L'enfant est revu et hospitalisé à nouveau le 12 décembre 1932 pour état subfébrile aux environs de 38°, dou-

leurs thoraciques gauches et toux apparues depuis une dizaine de jours. Dans l'intervalle des deux hospitalisations, il a mené la vie normale d'un enfant bien portant. On constate un subictère net s'accompagnant de pâleur, une splénomégalie plus importante qu'antérieurement et à la base gauche les signes d'un épanchement pleural important. L'existence de ce dernier est confirmée par une ponction qui ramène un liquide séro-fibrineux et par un examen radioscopique. (Examen du liquide : nombreux lymphocytes, quelques polynucléaires, quelques cellules endothéliales, albumine 30 %, pas de germes). On note de plus de nombreux ganglions inguinaux et axillaires identiques à ceux déjà notés au mois de mars. Ils auraient disparu au cours des derniers mois. L'examen du sang donne les résultats suivants : G. R., 2.860.000. Hémoglobine, 70 %. G. B., 8.500. Formule leucocytaire normale. Anisocytose.

Le 15 décembre, le niveau de l'épanchement dépasse la pointe de l'omoplate. Le pouls est rapide, le cœur refoulé vers la droite. Puis les signes liquidien deviennent moins nets, des frottements pleuraux apparaissent. La défervescence se fait en lysis. Radiologiquement, le cul-de-sac gauche devient visible. Au cours de l'évolution, les ganglions sont devenus moins gros qu'ils ne l'ont été, seul persiste un ganglion de l'aisselle droite.

L'enfant est rendu à sa famille le 2 janvier 1933 encore pâle et fatigué, mais apyrétique. Il a 3.300.000 globules rouges et une formule leucocytaire normale.

Nous le revoyons au début de sa convalescence, le 10 janvier. Son état général s'améliore rapidement. Les signes pulmonaires sont en régression. Une symphyse

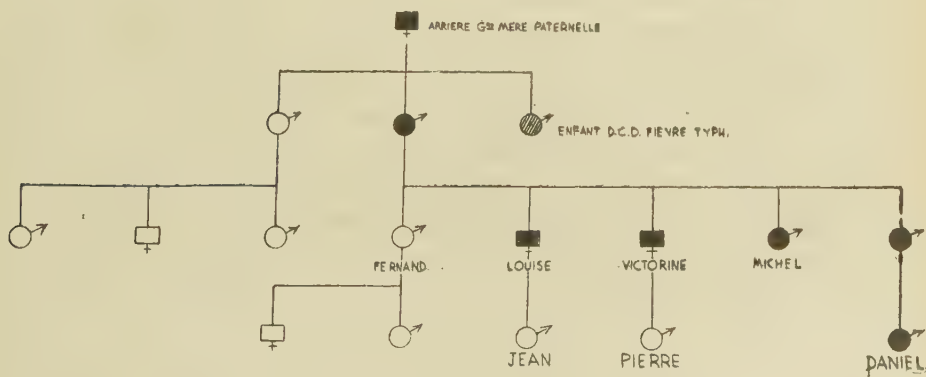
pleurale diaphragmatique comble en partie le sinus costo-diaphragmatique gauche. La rate est toujours énorme, atteignant la ligne ombilicale, de consistance ferme et indolore.

En juillet, l'examen pulmonaire est normal aussi bien cliniquement que radiologiquement. La rate est perceptible au niveau de l'aile iliaque gauche. La formule sanguine est normale. Mêmes constatations en octobre, au cours d'un dernier examen.

Daniel M... fait partie d'une famille où sur quatre générations, sept membres sont atteints de maladie hémolytique.

Première génération. — L'arrière-grand'mère paternelle était atteinte de splénomégalie. Elle a eu cinq enfants : trois indemnes, un mort jeune d'une affection indéterminée (fièvre typhoïde ?), un enfant atteint, qui est devenu le grand-père de notre petit malade.

Deuxième génération. — Le grand-père de Daniel M... était atteint d'une grosse rate. Il est mort à 60 ans en



présentant de l'anémie et un ictère. Il a eu cinq enfants.

Troisième génération. — FERNAND, mort accidentellement, semble avoir été indemne. Ses enfants sont normaux.

LOUISE, décédée accidentellement, présentait une grosse rate. Elle a laissé un enfant, Jean, qui paraît indemne.

VICTORINE, 49 ans, que nous avons examinée, a une longue histoire pathologique : sa grosse rate a été découverte à l'âge de cinq ans. Son enfance et son adolescence se passent sans incidents, à part quelques crises douloureuses de l'hypocondre droit assez fréquentes laissant un peu de sensibilité du foie et de la rate, et un subictère permanent. Elle est réglée tard, mais supporte ultérieurement fort bien une grossesse et un accouchement. En 1913, elle est opérée pour hernie étranglée

A partir de 1926, c'est-à-dire à l'âge de 39 ans, les crises ictériques et douloureuses deviennent beaucoup plus marquées. La malade, très affaiblie, amaigrie et anémiée, entre en février 1932 dans le service de M. Laederich, à Necker, où l'on constate un état d'anémie profonde avec teint cireux, une splénomégalie énorme, un foie débordant le rebord costal de deux centimètres, un souffle cardiaque anémique.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants : Globules rouges, 1.860.000. Hémoglobine, 40 %. Globules blancs, 4.400. Formule leucocytaire normale. Anisocytose. Poikilocytose. Polychromatophilie. Hématies granuleuses, 34 %. Résistance globulaire sur hématies déplasmatisées, H1 : 64, H2 : 36. Temps de saignement et de coagulation normaux. Groupe sanguin, 0.

Cholestérinémie, 0,68 ; bilirubinémie, 6 unités Van den Bergh.

Examen des urines : urobilinurie abondante, pas de pigments biliaires, pas de sels biliaires.

On fait à la malade, d'abord de petites transfusions inopérantes, puis des transfusions plus importantes de 200 à 300 cm³ de sang, tous les trois jours, puis tous les jours. Elles sont toutes bien tolérées, sauf l'une d'elles qui est suivie de douleurs abdominales avec sensibilité de la région hépatique ; cette réaction, bien que passagère, entraîne cependant une crise de déglobulisation transitoire avec chute globulaire de 1 million. On réussit à atteindre, le 22 avril, le taux de 3.080.000 globules rouges.

Le 23, une splénectomie est pratiquée par le Docteur Schwartz. Elle est accompagnée d'une transfusion de sang de 1.200 cm³. La rate enlevée pèse 2 kgs 660. L'examen histologique permet de constater une congestion de toute la pulpe rouge, une absence totale de sclérose. Il existe un maximum de réaction cellulaire au niveau des cordons de Billroth. Il n'y a pas de phénomène de macrophagie. Quelques follicules de Malpighi sont à centre clair. Il n'y a ni sclérose, ni fibro-adénie, et seulement une infiltration minime par le pigment ferrique.

Les suites opératoires sont remarquablement bonnes. L'anémie se répare, la cholestérine augmente ; mais la fragilité globulaire persiste. Au mois de décembre, la malade continuant à avoir des crises vésiculaires aussi intenses qu'avant la splénectomie, on pratique une cholécystectomie dont les suites sont normales.

Les radiographies du squelette pratiquées dans le service de M. Laederich ont révélé une zone de décalcification ovulaire sur le pariétal gauche, grande comme une pièce de 1 franc, nettement visible sur la radiographie de profil du crâne.

En juillet 1935, nous examinons la malade. Elle se plaint de métrorragies importantes, entraînant de l'asthénie et des vertiges. Nous pratiquons un examen hématologique qui donne les résultats suivants : G. R., 4.360.000. H., 90 %. Val. glob., 1. G. B., 7.200. Formule leucocytaire normale. H. granuleuses, 20 %. Résistance glob., H1 : 6 — sur sang total et hématies déplasmatisées. Après un examen gynécologique, nous posons le diagnostic de métrorragie fonctionnelle ménopausique probable, confirmé par un lipiodol utérin (M. Claude Béchère) et une biopsie qui révèle une métrite hyperplasique bénigne. Une nouvelle radiographie du crâne pratiquée de profil n'indique aucune lacune (M. Mignon).

MICHEL, également atteint de maladie hémolytique, n'a présenté aucun épisode pathologique jusqu'à l'âge de 20 ans. Il contracte alors en Algérie le paludisme et une dysenterie amibienne.

A 26 ans, en 1916, il présente pour la première fois un ictère qui fonce progressivement, avec douleurs vésiculaires et fièvre élevée, mais sans décoloration des matières. Il reste alité trois mois environ et souffre par poussées depuis cette époque de douleurs dans les deux hypochondres. Quatre ans après, dans le service de M. Gilbert, à l'Hôtel-Dieu, on lui découvre une grosse rate. Les poussées douloureuses ictériques et fébriles apparaissent dès lors encore tous les ans et durent quatre à cinq jours.

Un examen complet pratiqué dans le service de M. Laederich, en mai 1932, à l'occasion de l'hospitalisation de sa sœur, dénote un état général excellent, sans signe clinique d'anémie, mais avec un léger subictère des téguments et des muqueuses. Le foie est nettement hypertrophié, débordant les fausses-côtes de trois travers de doigts. La rate est énorme, descendant jusqu'à un travers de main au-dessus du pubis ; elle est régulière, lisse et indolore. Examen hématologique : Globules rouges, 4.050.000. Globules blancs, 5.000. Formule leucocytaire normale. Hématies granuleuses, 2 %. Résistance globulaire, H1 : 0,65, H3 : 0,38. Temps de saignement et de coagulation normaux. Choléstérinémie : 1 gr. 17. Bilirubinémie : 5 unités Van den Bergh. Urines : pigments et sels biliaires en quantité importante.

Le 30 mai, le Dr Schwartz pratique une splénectomie qui se montre délicate en raison d'une périsplénite importante. Le malade est préparé par deux transfusions préopératoires de 200 gr. chacune. On accompagne l'intervention d'une nouvelle transfusion de 800 gr. de sang.

La rate enlevée pèse 1 kg 335. L'examen histologique ne dénote pas de particularités autres que celles de la rate étudiée dans le cas précédent (Victorine), à l'exception des pigments ferriques qui forment ici des nids nombreux et importants.

Les suites opératoires sont normales. Six mois après, on trouve l'opéré en bonne santé ; le foie est normal. La résistance globulaire est : H1 : 0,58, H3 : 0,38. Choléstérinémie : 1,90.

X..., frère de Victorine et de Michel, et père de notre petit malade, est actuellement âgé de 45 ans. Il a pré-

senté dès l'enfance des états de pâleur plus ou moins prolongés alternant avec de l'ictère. Ce dernier a attiré l'attention pour la première fois à l'âge de 2 ans.

Seize ans plus tard, en 1902, on lui trouve une grosse rate. Depuis lors, l'ictère se manifeste par poussées marquées et douloureuses surtout l'hiver et sous l'action du froid. Au début de 1919, une poussée particulièrement grave provoque un examen complet de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard. Son anémie à ce moment est profonde, puisqu'il n'a que 1.900.000 globules rouges. Son ictère accusé avec une cholémie oscillant entre $1/1.500$ et $1/3.000$. La rate mesure en hauteur 22 cm., le foie paraît normal. En l'espace de deux mois, du 5 mars au 1^{er} mai, la déglobulisation s'accroît encore malgré un traitement arsenical et ferrugineux. Cette évolution progressive décide à une splénectomie qui est pratiquée par le Professeur Hartmann. Les suites opératoires sont parfaites et l'amélioration rapide. Alors qu'avant l'intervention le nombre des globules rouges était de 1.870.000, il monte en quinze jours à 2.850.000. Deux mois après, il est à 3.620.000. L'ictère diminue rapidement; le taux de la cholémie tombe à $1/20.000$, puis un mois après à $1/30.000$. La résistance globulaire passe de : H1 : 76, H2 : 66, H3 : 40 avant l'intervention à H1 : 56, H2 : 52, H3 : 36. En juillet 1919, l'ictère avait complètement disparu, le malade se sentait bien et avait repris du poids.

Actuellement, il a encore des périodes de fatigue marquée avec pâleur, mais n'a plus jamais eu d'ictère. En juillet 1931, il semble avoir souffert d'une crise de coliques hépatiques bien caractérisée.

Quatrième génération. — Elle comporte cinq sujets dont quatre indemnes — l'un d'eux, PIERRE, a été examiné par nous — et un cinquième, qui est notre petit malade Daniel.

OBSERVATION II

MALADIE HÉMOLYTIQUE RECONNUE CHEZ UN ENFANT DE 3 ANS, A LA SUITE D'UN EXAMEN FAMILIAL SYSTÉMATIQUE. ARBRE GÉNÉALOGIQUE COMPORTANT HUIT SUJETS ATTEINTS. FAMILLE SUIVIE RÉGULIÈREMENT DANS LE SERVICE DEPUIS 11 ANS.

JEAN TH..., âgé de 12 ans, entre dans le service le 6 mai 1935 pour crises douloureuses des deux hypocondres.

Il est né à terme. Aucun symptôme anormal n'a attiré l'attention de son entourage jusqu'au début de 1926, date à laquelle une crise intense de déglobulisation survenue chez son demi-frère Georges provoque un examen systématique de toute la famille et fait découvrir chez l'enfant alors âgé de 3 ans un teint subictérique, une rate et un foie très hypertrophiés, une anémie discrète traduite par le taux de 3.170.000 globules rouges donné par la numération globulaire.

Il est depuis toujours resté subictérique. Il a une croissance difficile, est fatigué et pâle, mais n'a jamais présenté d'accident aigu ictérique ou anémique. Son mauvais état de santé l'empêche de fréquenter l'école régulièrement.

Il se plaint depuis plusieurs mois de douleurs survenant par crises presque quotidiennes, ce qui provoque son hospitalisation dans le service pour un examen complet.

A son entrée, on est en présence d'un enfant un peu petit pour son âge (12 ans, taille 1 m. 39) et d'un poids légèrement inférieur à la moyenne (31 kgs 500).

Les téguments sont d'une pâleur accentuée, les gencives décolorées, le teint de l'enfant est de plus nettement subictérique. On est frappé par un aspect légèrement bouffi du visage qui en atténue les traits.

On ne note aucune anomalie morphologique. La forme du front et le profil de la face sont normaux. Debout, il présente une attitude un peu lordotique due au volume de son abdomen dont l'ombilic est déplissé. Les deux testicules sont dans les canaux inguinaux.

La rate est énorme, de consistance dure, son bord inférieur atteint presque l'ombilic et la ligne médiane. Le foie est volumineux, dur et indolore, il dépasse de trois travers de doigts le rebord costal. Le volume relatif de ces deux organes semble ne pas s'être modifié depuis 1926. La recherche systématique des ganglions montre dans la région sous-maxillaire, gauche deux ganglions durs, indolores, sans adhérence aucune, de la grosseur, le premier d'une noix, le second d'une noisette. L'auscultation cardiaque permet d'entendre un souffle systolique du bord gauche du sternum, présentant tous les caractères d'un souffle anorganique. Les bruits sont sourds surtout à la base. La tension artérielle est à 12-6. Le reste de l'examen est négatif.

L'enfant, qui nous paraît de caractère triste, ne présente pas à proprement parler de retard intellectuel, mais un retard scolaire marqué dû à son mauvais état de santé.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive. La réaction de Bordet-Wasserman dans le sang est négative.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, et pas de pigments biliaires.

L'examen hématologique donne les résultats suivants : Globules rouges, 2.150.000. Globules blancs, 12.000. Polynucléaires neutrophiles, 70. Polynucléaires éosinophiles, 0. Grands mononucléaires, 5. Moyens mononucléaires, 22. Lymphocytes, 3. Il n'y a pas de modification du nombre des globules rouges et de la formule sanguine après injection sous-cutanée de $1/2 \text{ cm}^3$ d'adrénaline.

Plaquettes sanguines, 220.000; groupe sanguin A (II); résistance globulaire 1°) sur sang total H1 : 6,2, H3 : 4,2; 2°) sur sang déplasmatisé H1 : 6,4, H3 : 4.

Temps de saignement et de coagulation normaux.

La bilirubinémie dosée par la méthode d'Hymans Van den Bergh donne une réaction directe retardée et une réaction indirecte positive : 17 mmg. par litre ; cholestérinémie, 8 cg. ; protides totaux, 81 gr. ; albumine du sang, 40 gr. 3 ; rapport sérine/globuline, 1,98 ; créatine, 0,05 mmg.

L'examen radioscopique des poumons décèle un noyau fibrocalcaire droit et un noyau calcifié de la base gauche.

L'orthodiagramme du cœur dénote une saillie notable de l'arc ventriculaire; la pointe du cœur est surélevée au-dessus du diaphragme et reportée en dehors. Le cœur est augmenté de volume dans toutes ses dimensions.

Le fond d'œil est normal. Les réflexes iriens, le champ visuel, le sens chromatique sont également normaux. Il n'y a pas de trouble oculomoteur, mais une forte hypotension minima des artères iriennes.

Les radiographies systématiques du squelette n'ont montré aucune anomalie osseuse.

Nous pratiquons une épreuve de Volhard et établissons une courbe de l'élimination de l'eau, d'abord simple après ingestion de 600 cc. de thé, puis après ingestion de thé et injection de 5 unités de lobe postérieur d'hypophyse (Fig. 4 et 5). Elles indiquent que le métabolisme de l'eau est troublé. La diurèse à la quatrième heure correspond à 75 % de l'eau ingérée, au lieu des 116 % éliminés normalement; à la dixième heure : 93 % au lieu de 140 %, chiffre normal ; 138 % au lieu de 156 % après 24 heures. L'action de l'hypophyse n'est pas aussi marquée qu'habituellement : l'élimination est réduite à 40 % de l'eau ingérée au lieu de la réduction normale à 22 % à la quatrième heure. La différence, qui sur une courbe normale, atteint par action de l'hypophyse une proportion de 80 %, n'est ici que de 48 % à la quatrième heure. Après 24 heures, l'action de l'extrait hypophysaire cesse même complètement de se faire sentir. De plus, la concentration des urines en chlorures est relativement élevée au début de l'épreuve et par suite la chute de la densité subit un retard marqué.

L'étude des courbes de glycémie (Fig. 3), après ingestion des 30 gr. de glucose, indique une absorption très lente du glucose, que ce soit avec ou sans injection préalable de $1/2$ cm³ d'adrénaline.

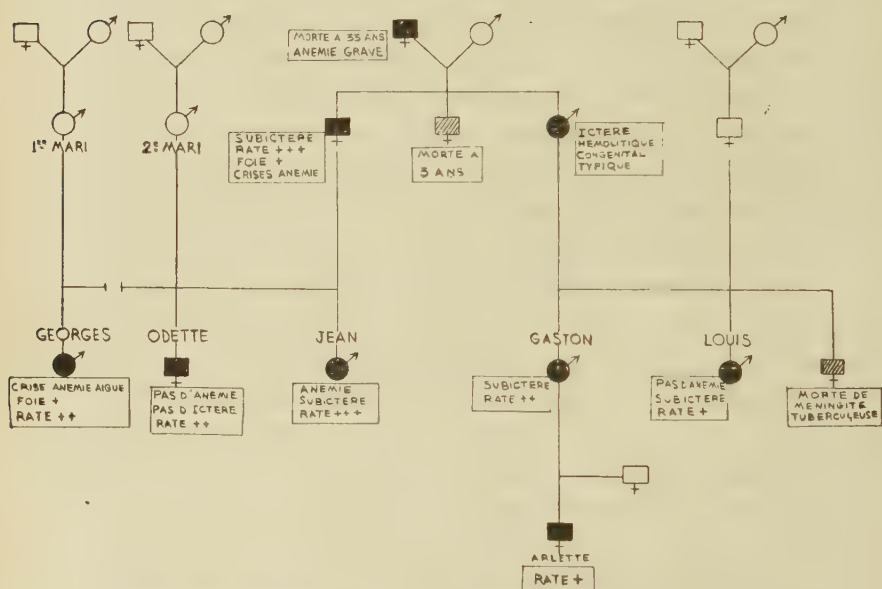
Le tubage gastrique indique une absence totale d'acide chlorhydrique libre. Acidité totale : 10. Après injection de 5 unités de lobe postérieur d'hypophyse, ce taux monte à 20, mais toujours avec absence d'acide chlorhydrique libre.

L'enfant est repris par la famille le 25 mai. Il a présenté au cours de sa mise en observation une courbe de température anormale caractérisée par un état légère-

ment subfébrile, à 38° et au-dessus le soir (Fig. 2).

Nous le revoyons en janvier 1936, après six mois de repos à la campagne. Il a pris 7 kgs. Son état général est infiniment meilleur, tout signe cardiaque a disparu. Mais dès la reprise d'une activité normale, l'état général devient moins bon. Les crises douloureuses réapparaissent, l'enfant est de nouveau fatigué et immobilisé.

Jean T... fait partie d'une famille où sur quatre générations, huit membres sont atteints de maladie hémolytique.



Première génération. — La grand'mère de notre jeune malade est décédée à 33 ans d'anémie grave à la Pitié, en 1893, après une maladie ayant duré trois mois environ. Elle n'avait jamais présenté d'ictère. Elle a eu trois enfants : l'un décédé brusquement à 3 ans d'une affection indéterminée, deux autres, Thérèse et Gabriel, tous deux atteints de maladie hémolytique.

Deuxième génération. — THÉRÈSE, née M..., n'a présenté dans son enfance aucun symptôme anormal. Les premières manifestations de la maladie ont été chez elle des crises de coliques hépatiques suivies d'ictère très foncé, dont deux particulièrement marquées à 15 et 18 ans. Dans l'intervalle des crises, elle reste subictérique. Elle a eu par la suite trois grossesses bien supportées, mais chaque accouchement a entraîné une crise d'anémie marquée. Elle a chaque mois une période de quelques jours pendant lesquels elle est plus jaune.

Elle a été examinée en 1925, à l'occasion de l'hospitalisation aux Enfants-Malades de son fils Georges. Sa peau et ses muqueuses sont à ce moment nettement subictériques, sa rate énorme mesure 24 cm. de diamètre, son foie est gros, débordant les fausses-côtes de 4 cm. L'auscultation du cœur permettait d'entendre un souffle systolique extracardiaque ; ses urines sont urobilinuriques.

L'examen hématologique donne les résultats suivants : Globules rouges, 3.300.000. Hémoglobine, 70 %. Valeur globulaire, 10,06. Globules blancs, 3.500. Formule leucocytaire normale. Hématies granuleuses nombreuses. Résistance globulaire : à un premier examen sur sang total H1 : 48, H3 : 36 ; à un deuxième examen : sur sang total H1 : 68, H3 : 48 ; sur hématies déplasmatisées : même résultat. Présence d'iso-hémolysines par la méthode de Hesser.

Dix ans après, en 1935, nous refaisons et complétons les mêmes examens : G. R., 3.840.000. Val. glob., 0,9. G. B., 9.100. Formule leucocytaire normale. H. gran., 16 %. Résistance globulaire sur sang total H1 : 5,6, H3 : 4,4. Groupe sanguin A (II). Bilirubinémie dosée par la

méthode d'Hymans Van den Bergh : réaction directe négative ; réaction indirecte positive : 12 mmg. par litre.

En mars 1936, elle présente plusieurs crises de coliques hépatiques, particulièrement violentes et suivies d'un ictère marqué.

GABRIEL M..., actuellement âgé de 53 ans, frère de la précédente, a une maladie hémolytique typique reconnue à l'âge de 14 ans. Au moment de l'examen familial de 1925, il est nettement jaune. Sa rate volumineuse atteint l'ombilic. Le foie déborde les fausses-côtes de deux travers de doigts. La bilirubinémie est à 20 mmgr. par litre. Présence d'isohémolysines par la méthode de Hesser. Bordet-Wassermann dans le sang : négatif. Il mène une vie active. Il est suivi depuis 1913 dans le service de M. Fiessinger.

Il a présenté en 1932 des crises douloureuses de l'hypocondre droit.

Nous recueillons d'un examen pratiqué en 1935 les renseignements suivants : Rate énorme, atteignant l'ombilic, mesurant 24 cm. sur 19 cm. Foie perceptible un peu dur. Ulcère trophique du membre inférieur gauche. Examen hématologique : Globules rouges, 2.680.000. Hémoglobine, 45 %. Globules blancs, 3.000. Hématies granuleuses, 12 %. Résistance globulaire H1 : 66, H2 : 42 sur sang total ; H1 : 56, H2 : 38 sur sang déplasmatisé.

Il ne nous a malheureusement pas été possible d'examiner personnellement ce dernier malade et de voir son ulcère de jambe.

Il a eu trois enfants : l'un normal, Louis ; un autre, Gaston, atteint de maladie hémolytique ; un troisième décédé à sept ans de méningite tuberculeuse à la suite d'un mal de Pott.

Troisième génération. — GEORGES ROBERT L... est né d'un premier mariage de Thérèse. Il est le demi-frère de notre malade Jean.

C'est à l'occasion de son hospitalisation aux Enfants-Malades, alors qu'il était âgé de 12 ans, que toute la famille a été étudiée et suivie.

Il est entré dans le service le 17 décembre 1925, avec le diagnostic de méningite parce qu'atteint de céphalée, de vomissements avec température à 38°, alors qu'il était entièrement bien portant quatre jours auparavant. Sa mère n'avait prêté aucune attention à des crises de vomissements revenant trois à quatre fois par an et éti-quetées « indigestions ».

Le syndrome anémique que présentait l'enfant était des plus marqués. Sa pâleur et sa prostration extrêmes, le pouls à 120, le souffle extracardiaque net.

L'examen de l'abdomen mettait en évidence une rate énorme descendant à 3 cm. au-dessous de l'ombilic, avec un bord antérieur crénelé facilement reconnaissable ; un foie volumineux.

Le diagnostic d'anémie aigue était bien confirmé par les résultats de l'examen hématologique :

Globules rouges, 900.000. Hémoglobine, 20 %. Valeur globulaire, 1,1. Globules blancs, 7.100. Formule leucocytaire normale. Anisocytose. Poïkilocytose. Polychromatophilie. Pas de microcythémie. Pas d'hématies granuleuses. Résistance globulaire : H1 : 52, H2 : 48, H3 : 37.

Les résultats de l'examen joints à l'étude des antécédents familiaux firent rapidement reconnaître qu'il s'agissait d'une crise de déglobulisation au cours d'une maladie hémolytique familiale et congénitale.

La bilirubinémie à 10 mmgr. par litre, alors que l'enfant ne présentait aucun subictère, cadrait bien avec ce diagnostic.

L'évolution se fit rapidement vers une amélioration, la thérapeutique s'étant bornée au repos et au proloxalate de fer per os. Le taux des globules rouges s'éleva successivement à 1.950.000 après quatre jours, puis à 2.380.000 et 3.800.000 le 10 janvier — trois semaines après son entrée.

En même temps apparut un subictère net ; la bilirubinémie s'élevant à 20 mmgr. par litre.

A sa sortie de l'hôpital, l'enfant garde une anémie légère. Nous lui trouvons des ganglions épitiochléens. Le subictère a persisté depuis.

Nous revoyons Georges-Robert L... dix ans après en janvier 1936, à la fin de son service militaire, dans un parfait état de santé. C'est un adulte de taille normale, au teint coloré, mais aux conjonctives très légèrement subictériques. Le front est plus élevé que normalement et droit, les yeux un peu étroits ; nous notons encore un léger prognathisme de maxillaire inférieur. La rate n'est pas très hypertrophiée, mais est cependant nettement palpable. Le foie est augmenté de volume surtout aux dépens du lobe gauche.

La ponction sternale permet d'établir le myélogramme suivant : Polynucléaires neutrophiles : 28. Métamyélocytes : 6. Myélocytes : 25. Polynucléaires éosinophiles : 1. Myélocytes éosinophiles : 1. Grands mononucléaires : 1. Moyens mononucléaires : 3. Lymphocytes : 4. Erythroblastes : 27. Proérythroblastes : 4.

Il y a donc une élévation considérable du taux des érythroblastes (normale 15 %).

Une radiographie de face du crâne est remarquable par la forme allongée du crâne, avec prédominance du diamètre vertical antéro-postérieur. Le diamètre vertical mesuré du fond de la fosse occipitale au vertex est de 15 cm., le diamètre antéro-postérieur de la bosse frontale à la symphyse occipito-pariétale est de 16 cm. 5. Sur un crâne brachycéphale moyen, le diamètre vertical est en moyenne de 14 cm. Le diamètre antéro-postérieur de 19 cm. Nous notons également sur crâne, l'épaisseur des parois crâniennes qui atteint 12 à 13 mm., la valeur moyenne étant plutôt au-dessous de 10 mm. Comme conséquence du type allongé de la tête, la fosse occipitale est profonde. La suture occipito-pariétale est large, sans signe de soudure anormale. Les autres sutures ne sont pas visibles. La selle turcique est normale. Au point de vue du squelette facial, on note un certain degré de prognathisme et un développement important du maxillaire inférieur dont en particulier les deux branches sont épaissies. (M. Mignon).

ODETTE, âgée de 18 ans, est la sœur du malade précédent. Elle était porteuse en 1925 d'une grosse rate et d'un gros foie. A cette date, elle ne présentait pas de subictère, mais celui-ci est apparu depuis. L'examen hématologique donnait : Globules rouges, 4.040.000. Hémoglobine, 80 %. Valeur globulaire, 0,98. Globules blancs, 8.000. Formule leucocytaire normale. Hématies granuleuses peu nombreuses. Résistance globulaire H1 : 60, H3 : 46.

Le même examen pratiqué en 1935 nous donne : G. R., 4.720.000 ; H., 80 %. Formule leucocytaire normale. Résistance glob. H1 : 56, H2 : 42 sur sang total ; H1 : 60, H2 : 42 sur hématies déplasmatisées.

GASTON M..., actuellement âgé de 28 ans, est le fils de Gabriel. Il avait déjà en 1925 un subictère net, une rate volumineuse, un foie débordant les fausses-côtes de trois travers de doigts. Il sait qu'il a toujours été jaune, sauf pendant les deux ou trois premières années de sa vie. Sa grosse rate a été découverte alors qu'il avait 7 ans.

Actuellement, il vient d'avoir deux crises douloureuses de l'hypocondre droit. Sa rate mesure 16 cm. 14, son foie est gros et il est franchement ictérique. Les examens suivants ont été pratiqués dans le service de M. Fiessinger : Globules rouges, 2.427.0000. Hémoglobine, 38 %. Globules blancs, 5.000. Formule leucocytaire normale. Hématies granuleuses, 37 %. Résistance globulaire H1 : 52, H2 : 44, H3 : 30 sur sang total ; H1 : 50, H2 : 42, H3 : 32 sur hématies déplasmatisées. Bilirubinémie dosée par la méthode d'Hymans Van den Bergh : réaction directe retardée, 10 mmgr. 8 ; réaction indirecte positive : 14 mmgr. 4.

Quatrième génération. — ARLETTE, fille de Gaston, examinée en février 1935, est une belle enfant de 3 ans et demi n'ayant pas présenté d'ictère à la naissance et ne présentant actuellement aucune trace de subictère. On note une grosse rate accessible au-dessous du rebord costal (grand diamètre, 8 cm.; petit diamètre, 7 cm.). Il n'y a pas d'adénopathie. La résistance globulaire est très légèrement diminuée : H1 : 52, H2 : 46, H3 : 36.

OBSERVATION III

MALADIE HÉMOLYTIQUE RECONNUE INCIDEMMENT CHEZ
UNE ENFANT DE 11 ANS, A L'OCCASION D'UNE AFFECTION
INTERCURRENTE. DÉPÔT CORNÉEN DE L'ŒIL.

JEANNE F... est une enfant de 13 ans, envoyée dans le service pour une splénomégalie découverte incidemment, à l'âge de 11 ans.

Elle est née à terme, s'est développée facilement. Elle a même été dès son jeune âge d'apparence floride avec un certain embonpoint.

Dans ses antécédents pathologiques, on retrouve une rougeole et une coqueluche, toutes deux suivies de bronchopneumonie.

De plus, à l'âge de 18 mois, elle a eu des poussées de fièvre qui sont restées absolument inexplicables et au cours desquelles elle devenait nettement jaune.

Depuis ses crises de renouvellement. La température monte chaque fois à 39°- 40°, mais est si bien supportée que la mère s'en aperçoit par hasard. Très fréquentes autrefois, ces crises se répétaient tous les deux ou trois mois et duraient deux à trois jours. On incrimina successivement des troubles intestinaux, une fièvre de croissance.

Actuellement ces crises sont moins fréquentes.

On note encore dans les antécédents qu'en 1929, à l'âge de 8 ans, elle commence à voir moins bien de l'œil gau-

che, ce trouble s'accroissant d'une manière progressive. On pensa à une kératite syphilitique, mais un essai de traitement arsenical ne donna aucun résultat.

En 1932, lors d'un examen systématique avant de la faire entrer dans une clinique climatique, on découvre une grosse rate. On pense au paludisme quoique l'enfant n'ait jamais séjourné dans un pays d'endémie paludéenne.

En 1931, elle fait un épisode pulmonaire qualifié de pneumonie. Trois ans après, nouvelle pneumonie au cours de laquelle on a de nouveau l'attention attirée sur cette grosse rate. Constatation qui provoque son entrée dans le service, où nous l'examinons.

Examen de l'enfant, en janvier 1935.

C'est une enfant au visage arrondi, d'une pâleur légèrement cireuse, avec conjonctives jaunes. Dans l'ensemble, le faciès est un peu bouffi, le menton étroit et fuyant comme on le constate surtout de profil, l'aspect nous rappelle celui des sujets myxœdémateux.

L'enfant présente un certain embonpoint. La graisse paraissant régulièrement répartie sur tout le corps. Elle pèse 35 kgs 500 (habillée), mesure 1 m. 41. Elle mène une vie normale, a un excellent appétit. Elle est de caractère nonchalant et sédentaire, malgré un état intellectuel parfait. Elle présente un retard scolaire par rapport à sa sœur cadette; peut-être faut-il incriminer surtout l'irrégularité avec laquelle elle suit l'école.

La rate est facilement palpable, débordant de trois travers de doigts le rebord costal. Elle est lisse, indolore, régulière et mobile.

Le foie est un peu gros, son bord inférieur débordant de un travers de doigt les fausses côtes.

On note du côté gauche quelques ganglions sous angulo-maxillaires; également le long de la chaîne carotidienne; un ganglion dans l'aisselle, un autre dans l'aîne gauche.

L'examen clinique et radioscopique des poumons et du cœur ne montre rien d'anormal.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

L'examen hématologique donne les résultats suivants : Globules Rouges : 4.870.000. Hémoglobine : 80 %. Valeur globulaire : 0,8. Globules blancs : 7.000. Polynucléaires neutrophiles : 60. Polynucléaires éosinophiles : 2. Grands mononucléaires : 3. Moyens mononucléaires : 32. Lymphocytes : 3. Légère anisocytose. Absence d'hématies nucléées. Hématies granuleuses : 15 %. Résistance globulaire : sang total H1 : 6,2. H2 : 4,8; sang déplasmatisé H1 : 6. H2 : 4,4. Groupe sanguin 0 (II).

Nous pratiquons une ponction du sternum (M. Lamy), qui donne le myélogramme suivant :

Polynucléaires neutrophiles : 41. Métamyélocytes neutrophiles : 5. Myélocytes neutrophiles : 15. Polynucléaires éosinophiles : 1. Myélocytes éosinophiles : 1. Moyens nucléaires : 2. Erythroblastes et noyaux nus d'érythroblastes : 35. La réaction de la moelle osseuse se traduit donc de la façon la plus nette par une élévation considérable des érythroblastes (35 % au lieu de 15 % normalement).

La mesure des globules rouges ne montre pas de microcythémie. La majorité des globules rouges mesure 8 microns ou 7 microns.

Bilirubinémie dosée par la méthode d'Hymans Van den Bergh : réaction directe retardée ; réaction indirecte positive (17 mmgr.), à deux examens 37 mmgr. et 14 mmgr.

Cholestérinémie : 0,80 0/00.

Dosage de l'acide urique : 30 mmgr. par litre. Dosage de l'urée : 0,40. Dosage des chlorures : 5,3. Protides :

47 0/00
66 0/00. Rapport sérine-globuline : $\frac{47}{19} \frac{0/00}{0/00} = 2.6.$

L'examen clinique de l'œil nous montre au niveau de la cornée une taie blanchâtre en large bande horizontale, correspondant à peu près à l'ouverture palpébrale. Cette taie forme des taches blanches, irrégulières plus ou moins concentriques, nacrées paraissant faire saillie et donnant l'impression d'un dépôt.

Un examen ophtalmologique est pratiqué par M. Renard.

A gauche : œil astigmatique sans autre lésion.

A droite : infiltration cornéenne diffuse, déjà décrite.

Examen à la lampe à fente :

1°) La lésion siège dans l'épaisseur même de la cornée dont l'épithélium est intact. Elle n'atteint nulle part le limbe dont elle est séparée par une bande transparente et normale comparable à celle qu'on voit dans le gérontoxon. Les opacités se présentent sous forme de taches irrégulières, polygonales, serrées les unes contre les autres, mais laissant par place des plages transparentes. L'infiltration siège surtout dans la partie profonde de la cornée, au voisinage de la membrane de Descemet. Mais il existe des opacités dans l'épaisseur même.

Enfin, sous certaines incidences, on voit nettement une irisation polychrome traduisant vraisemblablement la présence de cristaux au niveau des opacités, et montrant que quelle que soit la nature de la lésion primitive (qui n'est certainement pas une kératite interstitielle en raison de l'unilatéralité, de la latence, de la topographie,

etc...) a été remaniée et infiltrée de substances qui malheureusement échappent à l'analyse, une biopsie profonde étant impossible, mais qui sont vraisemblablement des cristaux d'acides gras ou de sels minéraux, mais pas de pigment ferrique, tout au moins sous une forme simple, car dans les infiltrations oculaires liées à la présence d'un débris métallique par exemple, la coloration du dépôt est caractéristique et toute différente.

Nous établissons deux courbes de glycémie : 1°) simple, après absorption de 30 gr. de glucose ; 2°) la même, après injection de 0 cm³ 5 d'adrénaline au 1/00. L'augmentation de la glycémie est faible et lente et dessine une courbe en deux paliers (Fig. 3).

Nous procédons à l'épreuve de Volhardt : 1° simple (absorption de 800 gr. de thé) ; 2° la même après injection de 5 unités d'hypophyse. Après quatre heures, l'élimination de l'eau est de 86 % (inférieure à la normale : 116 %), après dix heures de 119 % (normale 140 %).

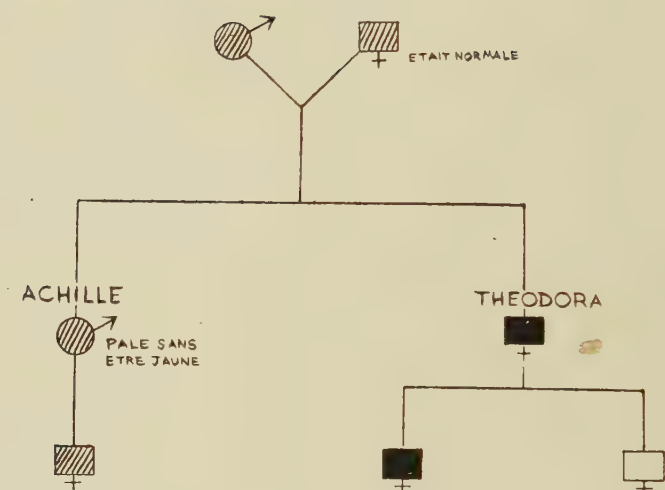
La chute de la densité des urines est tardive.

L'action de l'hypophyse est moins marquée que chez un sujet normal.

Un tubage gastrique nous montre l'absence d'acide chlorhydrique libre ; acide chlorhydrique total : 40.

L'enfant quitte le service après une semaine d'hospitalisation, pendant laquelle elle a été subfébrile. Cependant il nous faut tenir compte d'une légère rhinopharyngite. Elle présente même à sa sortie, une angine pour laquelle elle continue à être traitée chez elle.

La mère, THÉODOSIE F..., est atteinte de maladie hémolytique.



Elle est jaune depuis l'âge de 6 à 7 ans, sans qu'on ait jamais posé de diagnostic précis. En 1922, à son premier allaitement, elle présente des crises de coliques hépatiques qui, fait particulier, s'accompagnent d'une irradiation gauche de la douleur. Depuis, elle ne présente plus de crises, mais reste plus jaune qu'auparavant, si bien qu'en 1927 on l'opère pour lithiase biliaire. Sa vésicule est bourrée de calculs.

Nous l'examinons en janvier 1935.

L'examen clinique ne montre rien de notable. Il n'y a pas de rate palpable.

Pas d'urobiline dans les urines.

L'examen du sang donne les résultats suivants : Globules rouges : 4.000.000. Hémoglobine : 80 %. Valeur globulaire : 1. Globules blancs : 15.900. Formule leucocytaire : normale. Hématies granuleuses : 10 %. Groupe sanguin : II. Résistance globulaire sur sang total : H1 : 6,8. H2 : 4,4. Cholestérinémie : 0,8. Bilirubinémie dosée

par la méthode d'Hymans Van den Bergh : réaction directe retardée ; réaction indirecte : 16 mmgr. ; à un deuxième examen : 33 mmgr. Protides sanguins : 76 %.

Elle a un frère, ACHILLE, qui est pâle, sans avoir jamais été jaune.

CHRISTIANE, âgée de 10 ans et demi, est la sœur cadette de notre petite malade. Elle est très bien portante, non ictérique. Il est frappant de comparer les deux enfants, Christiane mesurant 2 cm. de plus que sa sœur aînée (1 m. 43) quoiqu'elle ne pèse que 32 kgs 100. Son visage et sa silhouette sont plus affinés que ceux de sa sœur atteinte de maladie hémolytique.

OBSERVATION IV

MALADIE HÉMOLYTIQUE RECONNUE CHEZ UN ENFANT
DE 9 ANS. ASSOCIATION A UNE GRANULIE PÉRITONÉALE.
ÉCHEC DE LA SPLÉNECTOMIE.

JACQUES M..., âgé de 9 ans, entre dans le service du Docteur Lesné (Hôpital Trousseau), le 4 mars 1935, pour une affection non encore diagnostiquée. Une endocardite maligne est soupçonnée.

L'enfant est né prématurément à 7 mois, a eu à sa naissance un ictère net qui a duré six semaines. Il a toujours eu un teint subictérique.

Il a été mis en nourrice et peu observé jusqu'à l'âge de 7 ans. Il a eu pendant cette période une coqueluche et un épisode pulmonaire qualifié de bronchite.

Lorsque la mère le reprend, à l'âge de 7 ans, elle s'aperçoit que l'enfant est dyspnéique quand il court ou monte les escaliers. Il ne s'est plaint à aucun moment de douleurs articulaires.

Rien n'est à signaler dans son histoire jusqu'en septembre 1934.

A cette date (septembre 1934), l'enfant a 8 ans. Brusquement, il fait une poussée fébrile à 40° et dans les jours qui suivent apparaît un ictère accentué avec urines foncées mais sans décoloration des matières. Cet ictère dure deux à trois semaines, pendant lesquelles la courbe thermique se maintient entre 38°5 et 40°. A ce moment déjà, le médecin traitant constate une grosse rate, ausculte le cœur mais sans trouver aucune lésion. Le diagnostic reste en suspens.

Trois mois après, en janvier 1935, nouvelle poussée fébrile beaucoup moins importante, l'enfant tousse et présente à la base gauche une matité et quelques râles. On parle de « congestion pulmonaire ».

En février, l'enfant continuant à tousser, est examiné à nouveau. Le médecin consulté, en plus de grosses amygdales pouvant expliquer la toux, trouve une grosse rate, un souffle cardiaque, note le subictère et envisageant le diagnostic possible d'endocardite l'envoie à l'Hôpital Trousseau pour examen complet.

A son entrée dans le service du Docteur Lesné, le 4 février 1935, on est en présence d'un enfant subictérique (la mère nous apprend que ce subictère a subi depuis quelques jours une recrudescence). On est de plus frappé par la pâleur des téguments.

Mais l'état général est parfait. L'enfant n'a pas de fièvre, il pèse 27 kgs et n'a pas maigri depuis sa dernière maladie. Aucune anomalie morphologique n'apparaît à l'examen. L'enfant paraît plutôt menu. Ses traits sont atténués par une très légère bouffissure du visage. Il est porteur d'une hernie inguinale gauche apparue récemment en janvier 1935.

L'enfant n'a aucun retard intellectuel. Il a un très bon rang scolaire malgré les interruptions dues à sa santé.

On note quelques ganglions sous-angulo-maxillaires. La rate est percutable, on la sent nettement déborder de deux travers de doigts au-dessous des fausses-côtes, elle est indolore. Le foie est un peu augmenté de volume, non douloureux à la pression. A l'auscultation du cœur on entend un petit souffle systolique très localisé sans aucune propagation. Les poumons sont normaux, cliniquement et radiologiquement.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Dans les urines, absence de pigments et de sels biliaires, absence d'urobiline.

Examen du sang : Globules rouges : 4.100.000. Hémoglobine : 90 %. Globules blancs : 10.400. Polynucléaires neutrophiles : 73. Polynucléaires éosinophiles : 2. Polynucléaire basophile : 1. Grands mononucléaires : 7. Moyens mononucléaires : 0. Lymphocytes : 5. Hématies nucléées : 2. Hématies granuleuses : 15 %. Légère anisocytose. Résistance globulaire normale : H1 : 4. Temps de saignements : 3 minutes. Temps de coagulation : 8 minutes. Caillot bien rétracté.

Cholestérinémie : 1,25.

Bilirubinémie : 1°) Méthode de Fouchet :
$$\frac{1}{35.000}$$

2° Hymans Van den Bergh, réaction directe lente, retardée.

Examens sérologiques :

Méniniske. Kahn. Hecht : Négatifs.

Les résultats de l'examen et la connaissance des antécédents maternels que nous reverrons font poser avec certitude le diagnostic de maladie hémolytique.

Au courant du mois de mars 1935, on hospitalise l'enfant pour le mettre en observation. Il séjourne dans le service du 4 au 11 mars, et présente pendant cette semaine une courbe thermique se dessinant au-dessus de 37°. Les examens pratiqués ne donnent aucun fait nouveau.

En mai 1935, l'enfant est revu à nouveau. Le subictère est beaucoup moins marqué que précédemment. La pâleur est modérée, mais la rate est très grosse, perceptible en totalité sur 8 travers de doigts, son volume paraît stationnaire depuis février. On fait un nouvel examen du

sang avant une ablation des végétations et des amygdales qui se passe sans incident : Globules rouges : 4.500.000. Hémoglobine : 90 %. G. B. : 15.000. Formule leucocytaire normale. Résistance glob. H1 : 5,5.

En juin 1935, étant donné les épisodes fébriles successifs présentés par l'enfant, indubitablement dus à des crises de déglobulisation, la gêne qu'ils apportent à une croissance normale, l'impossibilité de prévoir le degré de gravité des crises que l'enfant peut présenter ultérieurement, une *splénectomie est décidée*. Les examens préopératoire sont les suivants : G. R. : 3.380.000. Hém. : 80 %. G. B. : 10.500. Formule leucocytaire normale. Hématies granuleuses : 16 %. Groupe sanguin IV. 0. Résistance globulaire : H1 : 5. Recherche de la microcythémie : elle est nette : 75 % des hématies mesurent 4 microns 8, 25 % des hématies mesurent 6 microns 4.

Bilirubinémie : Dosage comparatif par les deux méthodes (M. Nachmansohn) : 1°) Méthode Hymans Van den Bergh, réaction directe positive ; réaction indirecte 10 mmgr. ; 2°) méthode Chabrol et Busson : entre 10 et 20 mmgr (10+ et 20—).

Le 13 juillet 1935, M. Gaudart d'Allaines intervient dans le service du Docteur Roux-Berger, à Tenon.

Le compte rendu opératoire est le suivant : incision verticale médiane. Rate volumineuse (un gros poing d'adulte) présentant des adhérences assez marquées mais libérales à la coupole diaphragmatique. Sur le péritoine intestinal et pariétal, nombreuses granulations translucides avec un peu d'ascite. L'épiploon paraît sain, néanmoins l'aspect est bien celui d'une bacillose pariétale discrète. Le foie est normal mais un peu gros. Etant donné la splénomégalie adhérente, l'ictère hémolytique, la pré-

dominance des granulations au niveau de la rate, on pratique la splénectomie. Ligature progressive du pédicule. Hémostase complète, surtout au pancréas qui saigne un peu. Fermeture pariétale sans drainage.

Malheureusement l'enfant meurt la nuit suivante, le 14 juillet 1935 en quelques minutes.

Une vérification par la plaie opératoire montre les ligatures intactes, un hématome de 100 gr. environ fait normal dans une splénectomie.

Examen de la pièce opératoire : la rate mesure 13 cm. de long sur 7 cm. 1/2 de large, et pèse 250 gr. vidée de son sang. Sa surface est parsemée de petites formations bulleuses, translucides, paraissant plus périspléniques que spléniques.

Examen histologique (M. Normand) N° 12.400, Musée Letulle). — L'étude histologique des différentes coupes pratiquées sur les fragments de rate, montrent cet organe occupé par un nombre assez élevé de corpuscules de Malpighi; ces corpuscules bien limitées par leur manchon lymphoïde entourant un centre germinatif volumineux occupé par des lymphoblastes et quelques éléments en divisions mitotiques. *Il faut noter que ces centres germinatifs apparaissent ici plus nombreux que normalement, mais leur constitution histologique ne diffère en rien des autres germinatifs normaux.*

Les artères qu'occupent les corpuscules de Malpighi sont saines, il n'y a pas de formation scléreuse. Nous avons pu découvrir un de ces corpuscules formidablement hypertrophié, constituant une sorte de nodule refoulant à sa périphérie la pulpe rouge, les éléments formateurs de ces corpuscules représentant rien de particulier.

La pulpe rouge qui entoure de toutes parts ces corpuscules est constituée par des cordons de Billroth, limitant d'innombrables sinus vasculaires de différentes tailles, quelques-uns de ces sinus par place semblent dilatés, ils sont souvent tapissés par une rangée de cellules endothéliales bien visibles.

Dans des régions ces cordons sont un peu lâches, spongieux, dans d'autres ils apparaissent plus tassés, densifiés, mais sans formation scléreuse vraie.

Les éléments blancs contenus dans les sinus vasculaires ne sont qu'en petit nombre. Les éléments réticulés ne prolifèrent pas.

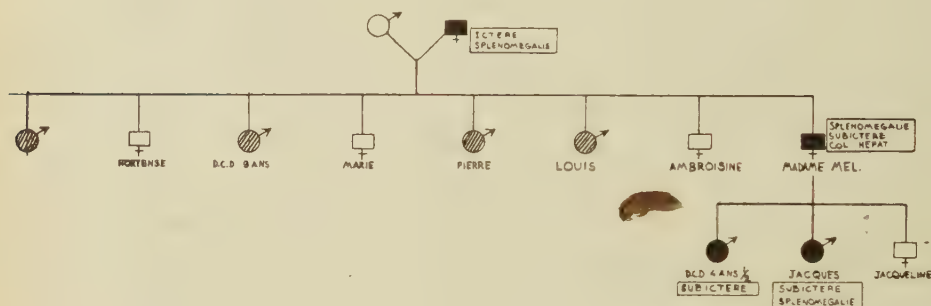
Une recherche attentive du pigment n'a permis d'en découvrir qu'une quantité de rapprochant de la normale. Les travées spléniques qui forment la charpente de l'organe ainsi que les gaines vasculaires, apparaissent normalement constituées.

La capsule d'enveloppe de la rate est d'épaisseur à peu près normale, sauf en d'assez nombreuses régions où l'on découvre des nodules tuberculeux de différentes tailles. Ces nodules sont peu volumineux, ils sont plurifolliculaires, avec quelques cellules géantes, ils sont toujours riches en cellules dites « épithélioïdes » ; le centre de quelques-uns d'entre eux a parfois tendance à se caséifier, ils apparaissent accolés à la surface capsulaire de la rate, le plus souvent ils entament cette capsule et peuvent arriver à la sectionner presque complètement.

Il n'a pas été possible de trouver de formation tuberculeuse dans la pulpe splénique.

En résumé : Rate présentant au niveau des corpuscules de Malpighi des centres germinatifs trop visibles, une légère congestion, et par places, une esquisse de densi-

fication des cordons de Billroth. La capsule d'enveloppe est semée de nodules tuberculeux, fibroïdes, réalisant ainsi une sorte de *granulie péritonéale*.



L'étude de l'arbre généalogique de la famille M..., ne donne que peu de renseignements. Il mentionne une grand'mère maternelle qui présentait des coliques hépatiques, était une ictérique habituelle et avait une grosse rate.

La mère, RENÉE, présente une maladie hémolytique nette. On relève dans son histoire un subictère qui existait déjà avant son mariage mais qui n'était accompagné d'aucune manifestation pathologique.

A 27 ans, elle présente une première crise de coliques typiques, nausées et vomissements d'une durée de quelques heures, non suivies d'ictère.

A 30 ans, deuxième accouchement de deux jumeaux, Jacques et Jacqueline. Il est également suivi de coliques hépatiques. Entre ces crises, le subictère persiste, mais l'état général est parfait.

Son examen en février 1935 montre : une rate dont on palpe très facilement le pôle inférieur, et qui déborde de 17 cm. le rebord costal sur une verticale passant à 5 cm. de l'ombilic; un foie normal.

L'examen hématologique donne les résultats suivants : Globules rouges : 3.800.000. Hémoglobine : 85 %. Globules blancs : 8.000. Formule leucocytaire : normale. Anisocytose marquée. Hématies granuleuses : 18 %. La résistance globulaire est un peu diminuée, l'hémolyse débutant à 5. La réaction du caillot est également normale. Il n'y a pas d'hémolysines dans le sérum, comme le prouve le contact du sérum avec des hématies quelconques lavées. Groupe sanguin II.

Il existe une microcythémie nette : 50 % des hématies mesurent 6 microns, 4 et 50 %, 4 microns, 48.

Le dosage de bilirubine dans le sang fut fait par les deux méthodes : Hymans van den Bergh ; indirecte positive : 40 m/m; Chabrol et Busson entre 40 et 20 m/m (20+ et 40—). (Machmansohn).

Réaction de Bordet-Wassermann dans le sang, négative.

Mme M.. a eu trois enfants.

Le premier est une fille, née en 1923, devenue jaune, vers l'âge de 4 ans et décédée peu après de diphtérie.

Jacques M..., qui est notre petit malade, — sa sœur jumelle JACQUELINE qui a toujours été d'aspect normal, ni anémique ni subictérique, et dont l'examen clinique, est négatif, à part une grosse rate et de nombreux ganglions. Sa formule sanguine est parfaitement normale ainsi que sa résistance globulaire. Il y a cependant des isohémolysines dans son sérum.

La cuti-réaction à la tuberculine pratiquée chez elle est négative.

La mère de Mme M... est décédée à 85 ans. Elle était jaune et avait une grosse rate.

OBSERVATION V

MALADIE HÉMOLYTIQUE RECONNUE CHEZ UNE ENFANT
DE 4 ANS A LA SUITE D'UNE ENQUÊTE FAMILIALE
SYSTÉMATIQUE.

L'enfant Ida K... est présentée par MM. E. Chabrol, Maximin et Busson, à la Société Médicale des Hôpitaux, en juillet 1931, alors qu'elle est âgée de 4 ans.

On ne relève aucun incident notable dans ses antécédents.

Elle a été examinée à la suite d'une enquête familiale systématique provoquée par l'état de sa mère qui est atteinte d'une maladie hémolytique typique.

Elle présente un aspect tout à fait normal, sans ictère ou subictère, sans pâleur aucune.

Sa rate est grosse et déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

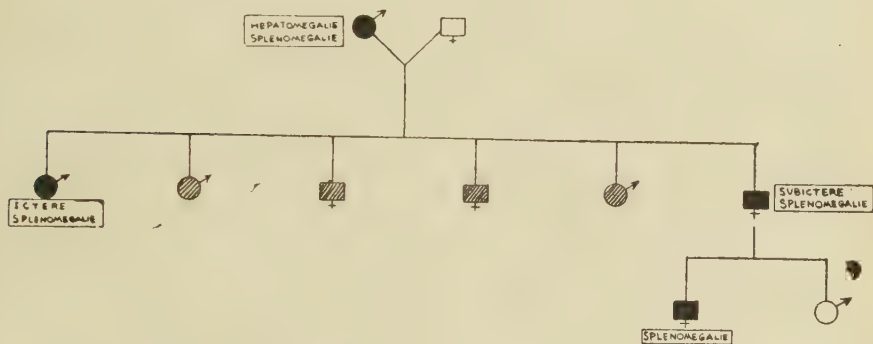
L'examen hématologique donne les indications suivantes : Globules rouges, 4.750.000. Hématies granuleuses, 6,5 % résistance globulaire H1 : 60; H2 : 48 ; H3 : 30; bilirubinémie (procédé de MM. Chabrol et Busson), 50 mmgr. par litre.

Nous revoyons l'enfant quatre ans après, en juillet 1935, elle a une taille normale pour son âge (8 ans), et ne présente aucune anomalie morphologique. Ses téguments sont pâles, les traits de l'enfant nous paraissent un peu bouffis.

Nous ne trouvons aucune adénopathie.

La rate est grosse, perceptible sur trois travers de doigts.

Le développement psychique et intellectuel est parfaitement normal.



Nous n'avons que peu de renseignements sur l'arbre généalogique de la famille K...

La mère a été examinée pour la première fois dans un service hospitalier en 1931.

Elle était traitée depuis de longues années pour une affection hépatique imprécise, traduite uniquement par des poussées d'ictère et de l'asthénie, et pour laquelle toutes les thérapeutiques s'étaient montrées inefficaces.

Elle présente en juillet 1931 une poussée ictérique avec grosse rate débordant de un travers de main les fausses côtes.

L'examen hématologique donne les résultats suivants : Globules rouges : 5.560.000. Hématies granuleuses : 8 %. Résistance globulaire H1 : 0,66; H2 : 0,56; H3 : 0,48. Bilirubinémie : 100 mmgr. par litre.

En juillet 1935 après une grossesse normale elle accouche à l'hôpital Rotschild sans incident aucun à part une

poussée fébrile à 39°5 le deuxième jour, durant quatre jours, nettement d'origine infectieuse, s'accompagnant d'herpès et correspondant à une petite épidémie de salle.

La rate est toujours grosse, atteignant l'ombilic.

Il n'y a toujours pas d'anémie, comme on peut le constater d'après la formule suivante : G.R.: 4.836.000. Val Glob.: 0,76. G.B.: 52.700. Pol Neut.: 75 %. Pol. Eost.: 4 %. Lymphocytes : 21. Groupe sanguin : IV.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Le *nouveau-né* qui pèse à la naissance 4 kg 100 est de constitution normale, sans ictère, sans grosse rate.

Nous n'avons pu obtenir aucun renseignement ultérieur.

La mère d'Ida a deux frères et deux sœurs dont elle ne peut préciser l'état de santé; un frère actuellement âgé de 36 ans, très jaunie, traité depuis l'âge de 15 ans pour une grosse rate douloureuse et qui a fait de fréquents séjours dans un hôpital berlinois. Le grand'père maternel d'Ida est mort à 34 ans; il avait un gros foie et une grosse rate.

OBSERVATION VI

CRISE DE DÉGLOBULISATION AIGUE, FÉBRILE, CHEZ UNE
ENFANT DE 8 ANS, DONT LA MALADIE HÉMOLYTIQUE EST
IGNORÉE. DÉVELOPPEMENT ULTÉRIEUR NORMAL.

L'enfant FRANÇOISE L... est née en mars 1923. Elle a été atteinte de diarrhée infantile à l'âge de un mois, avec syncopes, après une tentative d'allaitement artificiel. Elle est alors remise à l'allaitement maternel.

A 9 mois, elle a une période de fièvre à 39° et d'asthénie (?) après un essai d'allaitement mixte au lait condensé. Sur les conseils de M. Marfan, on met l'enfant au lait d'ânesse. Tout s'arrange. L'enfant se développe ensuite normalement, mais est sujet à des troubles digestifs fréquents.

En 1931, à l'âge de 8 ans, le 17 novembre, vingt-quatre heures après l'ingestion de poissons et crustacés (langoustes, crevettes) : poussée thermique à 38° et douleurs abdominales légères, avec diarrhée. Au premier examen, on constate une grosse rate atteignant l'ombilic par son pôle inférieur (grand diamètre 20 cm.). Il n'y a pas d'ictère, mais l'enfant est d'une pâleur extrême.

On pense à une fièvre typhoïde, on pratique le 18 novembre une hémoculture qui reste négative.

L'examen du sang donne les résultats suivants : Globules rouges : 3.140.000. Hémoglobine : 70 %. Valeur

globulaire : 1.1. Globules blancs : 10.200. Polynucléaires neutrophiles : 63. Polynucléaires eosinophiles : 00. Grands mononucléaires : 4. Moyen mononucléaires : 8. Lymphocytes : 25. Pas de formes anormales.

Malgré la réponse négative de laboratoire, on persiste dans le diagnostic précédent.

Le 23 novembre, l'aspect de l'enfant est celui d'une grosse anémie progressive. La température est toujours élevée et oscillante (Fig. n° 7). On constate une obstruction rhino-pharyngé par gonflement des amygdales et formations lymphoïdes pharyngées. Des selles rougeâtres apparaissent. Elles ne renferment pas de sang, mais de la méthémoglobine. L'examen parasitologique est négatif.

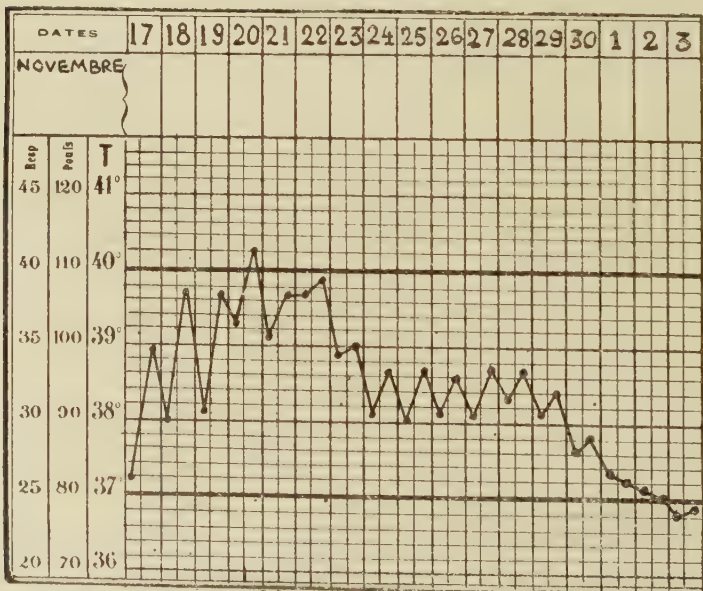


Fig. 7 — Courbe thermique au cours d'une crise de déglobulisation
Françoise L., (Obs. VI).

On pratique un nouvel examen du sang : G. R. : 2 millions 140.000. Hem. 50 %. Val. Glob. 1,1. G. B. 8.800. Pol. Neut. 40. Pol. Eos. 1. Gds Mono. 3. Moy. Mono. 10. Lympho. 39. Myélocyte neutrophiles. Anisocytose marquée.

Le 25 novembre, la température se maintient toujours au-dessus de 38°, on refait encore un examen hématologique : G. R. : 2.460.000. Hem. : 50 %. Val. Glob. : 1. G. B. : 16.000. Pol. Neut. : 28. Pol. Eos. : 1. Gds Mono : 1. Moy. Mono : 2. Lympho. : 57. Myélocytes neutrophiles : 11. Très nombreuses hématies granuleuses. Présence de quelques hématies nucléées. Anisocytose. Polychromatophilie.

M. Debré pense au début d'une anémie pernicieuse et prescrit une transfusion du sang.

Une amélioration progressive survient après une série de 10 piqûres d'acetylarsan infantile. Mais des crises douloureuses surviennent, apparaissant liées à une lithiase biliaire.

L'enfant est revue le 5 décembre suivant. La courbe thermique est revenue à la normale.

Examen du sang : G.R. 3.460.000. Hem 60 %. Val Glob. 0,86. G. B 9.800. Pol. Neut. 25. Pol. Eos. 1. Baso, 2. Grands Mono. 1. Moy. Mono. 0. Lympho. 67. Myélocytes neutrophiles 4.

La rate a repris ses dimensions normales en quatre mois environ. L'enfant a eu depuis, deux débuts de crise avec de nouveau augmentation du volume de la rate, léger subictère à la suite d'ingestion de poissons et crustacés avec encore une fois un gonflement des formations lymphoïdes.

Actuellement en 1935, l'enfant âgée de 10 ans, donne l'impression d'avoir 16 ans et pèse 60 kgs.

OBSERVATION VII

CRISE AIGUE DE DÉGLOBULISATION RÉVÉLANT UNE
MALADIE HÉMOLYTIQUE. RECHUTE MORTELLE APRÈS
TROIS MOIS.

MARIE D..., âgée de 9 ans 1/2, est admise à l'hôpital de Saint-Joseph, le 14 novembre 1934, pour ictère. (Service de M. le docteur Sémelaigne.)

Elle est née à terme. En 1931, a fait un épisode fébrile, qualifié de broncho-pneumonie qui s'est accompagné d'un léger subictère. En 1932, elle a eu pendant quinze jours de la fièvre et un ictère franc. Le diagnostic porté a été ictère catarrhal.

L'enfant a toujours un teint légèrement jaune qui n'a d'ailleurs attiré l'attention ni des parents ni du médecin. Le début de la maladie actuelle remonte à quinze jours. Il a été marqué par de la fièvre oscillant entre 37° et 39° (elle n'a pas été prise régulièrement) et par l'apparition d'un ictère des téguments et des conjonctives, d'intensité modérée.

A l'entrée, on est frappé par la teinte jaune des téguments et des conjonctives; l'ictère est de faible intensité se rapproche plus du subictère que de l'ictère vrai. L'enfant est de plus très pâle.

Les selles sont d'aspect normal.

Les urines sont légèrement foncées et contiennent des pigments biliaires, pas de sels biliaires.

La température varie de 38° à 39°.

Le pouls n'est pas lent, en accord avec la température.

La rate est fortement augmentée de volume débordant largement le rebord costal, elle est dure, lisse et indolore.

Le foie est palpable, mais déborde à peine les fausses côtes.

On entend à l'auscultation du cœur un souffle systolique assez intense, méso-cardiaque, sans irradiation, variant avec la position d'origine extra-cardiaque. (Il avait fait penser à une endocardite maligne.)

On note des caries dentaires multiples.

Examens. — Bordet-Wassermann positif dans le sang. Numération globulaire (16 novembre 1934). Hémoglobine 65 %. Globules rouges : 2.670.000. Quelques globules rouges à noyaux, anisocytose. Poïkilocytose. Anisochromie. Globules blancs : 12.500. Polynucléaires neutrophiles : 62 %. Polynucléaires éosinophiles : 1 % (63 %). Grands mononucléaires : 11. Moyens mononucléaires : 15. Lymphocytes : 11. Résistance globulaire légèrement diminuée : 0,70-0,40.

Le 20 novembre 1934, la température diminue progressivement, les téguments et les conjonctives sont un peu moins jaunes, la rate a diminué nettement de volume mais reste toujours volumineuse et dure, les urines ne contiennent plus de pigments biliaires, l'enfant reste toujours pâle et se recolore progressivement. Numération faite le 7 décembre 1934 : Hémoglobine 70 %. G. R. 3.200.000. G. B. 5.300. Poly. 58 %. Mono. et lympho. 42 %.

Le 14 décembre 1934, alors que la température est redevenue normale, l'enfant fait un volumineux furoncle du nez gauche avec œdème de tout l'hémiface gauche (enrayé par le Delbet).

Le 23 décembre 1934, l'enfant n'a plus de fièvre, est gaie et mange bien. *Elle reste subictérique. La rate reste toujours volumineuse et dure*, dépassant le rebord costal de plus de deux travers de doigts.

Numération globulaire (5 janvier 1935) : H. 60 %. G. R. 3.000.000. G. B. 6.300. Pol. Neut. 46 %. Pol. Eos. 7 % (53 %). Grands Mono. 7. Moy. Mono. 25. Lympho. 15. (47 %).

Anémie légère et légère macronucléose. Eosinophilie. Sort le 10 janvier 1936, a été traitée uniquement par la méthode de Whipple (foie de veau et hépatrol).

Revue le 18 février 1935.

Bon état général, *mais subictère des conjonctives et légère teinte jaune généralisée des téguments, le volume de la rate n'a pas changé.*

Le 15 mars 1935, la malade rentre mourante dans le service. Le 12 mars, elle est prise de fièvre élevée à 39°5. Elle se décolore rapidement. Les parents pensant qu'il s'agit d'une crise semblable à la précédente, ne s'inquiètent pas outre mesure. Le 13 et le 14, la température se maintient élevées au-dessus de 39°, l'enfant est très pâle, cireuse.

Le 15, l'enfant pâlit encore, respire très vite, a des vertiges, ne peut plus se lever ni même s'asseoir, vomit.

Les parents prennent peur et la conduisent à l'hôpital où elle arrive mourante, absolument décolorée, sans pouls, avec une respiration très faible et très superficielle, ne pouvant parler.

Elle meurt avant qu'on ait pu lui faire une transfusion.

Les parents, de nationalité italienne, des environs de Venise, sont en bonne santé.

Ils ont deux autres enfants bien portants. Les parents et les autres enfants n'ont jamais présenté d'ictère, mais ils n'ont jamais été examinés et on ne sait si leur rate est hypertrophiée.

OBSERVATION VIII

MALADIE HÉMOLYTIQUE CHEZ DEUX FRÈRES, RÉSISTANCE GLOBULAIRE NORMALE CHEZ L'UN D'EUX. ARBRE GÉNÉALOGIQUE COMPRENANT CINQ GÉNÉRATION ET SIX SUJETS ATTEINTS.

JACK et FRED W... sont deux frères jumeaux, âgés de 15 ans et demi.

JACK après une première enfance normale a eu un premier ictère à l'âge de 12 ans, un second deux ans après. Ses urines étaient très foncées, les selles non décolorées. Les deux se sont accompagnés d'une anémie très marquée, surtout lors du second ictère qui l'a obligé à interrompre ses études pendant un an.

Actuellement, son état général est parfait, mais il reste jaune et la coloration de ses téguments s'accroît quand il fait froid.

Sa rate est très grosse, déborde les fausses-côtes de un travers de doigt, son foie normal.

Les examens du sang pratiqués lors du dernier ictère ont donné les résultats suivants : Globules rouges 3 millions 200.000. Hémoglobine 65 %. Globules blancs 15.000. Polynucléaires neutrophiles 63. Polynucléaires éosinophiles 4. Polynucléaires basophiles 0. Grands mononucléaires 3. Moyens mononucléaires 7. Lymphocytes 23. Pas de formes anormales. Nombreuses hématies granu-

leuses. Résistance globulaire début de l'hémolyse sur hématies déplasmatisées à 6.

Un second examen n'apporte aucun fait nouveau. L'anémie persiste modérée. Six mois après en septembre 1933, le taux des globules rouges est inchangé, le nombre des globules blancs encore relativement élevé; mais la résistance globulaire est parfaitement normale ($H1=4$) et se maintient telle comme le prouve un dernier examen datant de juin 1934, alors que la numération globulaire donne 4.280.000 globules rouges.

Nous avons pratiqué un dosage de la bilirubine sanguine par la méthode d'Hymans Van den Bergh : réaction directe positive — réaction indirecte : 40 m/m par litre.

FRED a eu un premier ictère à 14 ans et depuis plusieurs petites poussées ictériques. Dans l'intervalle, son teint est tout à fait normal.

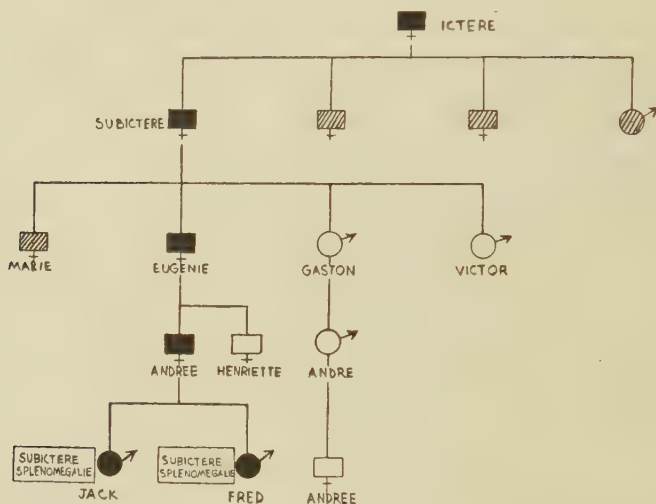
Actuellement il est subictérique sa rate est volumineuse, déborde de trois travers de doigts. Les urines ne contiennent ni pigments, ni sels biliaires.

Les examens hématologiques sont les suivants : Globules rouges 4.020.000. Hémoglobine 80 %. Globules blancs 16.000. Polynucléaires neutrophiles 54. Polynucléaires éosinophiles 3. Polynucléaires basophiles, néant. Grands mononucléaires 2. Moyens mononucléaires 12. Lymphocytes 28. Nombreuses hématies granuleuses.

Résistance globulaire des hématies déplasmatisées $H1=5,5$.

Bilirubine dosée par la méthode d'Hymans Van den Bergh : réaction directe positive. Réaction indirecte : 60 mmgr. par litre.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang chez les deux frères.



L'arbre généalogique de la famille s'étend sur cinq générations, et comporte six sujets atteints.

Nous n'avons de renseignements que sur la mère de nos deux malades, ANDRÉE, qui n'a jamais eu d'ictère franc mais présente un léger subictère conjonctival quand elle est fatiguée. Nous n'avons pas d'examen hématologique. Il ne nous a pas été possible d'examiner sa rate.

La bilirubinémie, dosée par la méthode d'Hymans Van den Bergh : réaction directe positive, réaction indirecte : 20 mmgr. par litre.

La grand'mère maternelle actuellement âgée de 66 ans est très jaune. Nous ne l'avons pas examinée. En dehors d'Andrée, elle a eu trois autres enfants vivants, l'une internée, deux autres bien portants, tous trois avec un teint normal.

OBSERVATION IX

ENFANT DE 4 MOIS, ATTEINT DE MALADIE HÉMOLYTIQUE.
RÉVÉLATION TARDIVE, A 20 ANS, CHEZ LA MÈRE PAR UN
ÉPISODE FÉBRILE. OXYCÉPHALIE.

Paul C... est un enfant de 4 mois, envoyé dans le service avec le diagnostic de leucémie posé dans un dispensaire où l'hypertrophie de sa rate a été décelée.

L'enfant est né avant terme, à huit mois. Son poids de naissance était de 2 kg. 400. Dès les premiers jours de la vie, on a constaté à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière une splénomégalie, et l'enfant a été soumis à un traitement arsenical (Sulfar). Il a eu quelques jours après la naissance un ictère léger, mais qui a disparu rapidement.

L'enfant a eu jusqu'au jour de l'examen un développement normal au point de vue pondéral et psychomoteur.

A l'examen, le 29 février 1936, on est en présence d'un enfant de taille normale pour son âge et pesant 5 kg 750. Ses téguments sont d'une pâleur cireuse, frappante surtout au niveau de la face, mais il n'y a ni ictère, ni subictère.

La rate est énorme, descendant dans la fosse iliaque gauche, paraissant indolore, son bord antérieur est perçu, il est dur et tranchant. Ses dimensions sont respectivement 4 cm. 5 et 9 cm. 5.

Le foie déborde largement les fausses-côtes. Il n'y a aucune adénopathie perceptible.

Au point de vue osseux, il existe un léger chapelet costal; on ne trouve aucune anomalie crânienne en dehors d'un certain degré de plagiocéphalie et d'un craniotabès marqué. Les radiographies du squelette entier et du crâne sont normales.

La formule sanguine de l'enfant est la suivante : Hématies 3.130.000. Hémoglobine 60 %. Valeur globulaire 0.9. Globules blancs 25.000. Polynucléaires neutrophiles 19. Polynucléaires eosinophiles 1. Baso 1. Grands mononucléaires 7. Moyens mononucléaires 66. Lymphocytes 6. Hématies nucléées 67. Hématies granuleuses 12 %. Il existe une anisocytose, une poïkilocytose, une polychromatophilie marquée. L'enfant appartient au groupe IV.

Dosages biologiques. — Bilirubine dosée par la méthode d'Hymans Van den Bergh : 8 mmgr. par litre. Calcium : 0,086. Cholestérine : 0,07.

L'enfant présente dès son entrée, une température élevée et oscillante, aisément expliquée par une rhinopharyngite importante. Celle-ci se complique d'otite.

La mère fait sortir l'enfant de l'hôpital. Nous apprenons son décès dans les jours suivants.

L'arbre généalogique où prend place cet enfant peut être établi sur trois générations, et se présente de la manière suivante :

Première génération. — La grand'mère de l'enfant sur laquelle on n'a que peu de renseignements, est décédée à 27 ans d'une affection imprécise post-partum où semblaient dominer l'asthénie et l'anémie.

Deuxième génération. — La génération suivante com-

porte six enfants, dont la mère du petit Paul C..., Marie.

Une sœur a eu à 12 ans, un ictère passager, une autre se distingue par un prognathisme marqué et des hémorragies gingivales fréquentes.

La mère de l'enfant, MARIE C..., âgée de 29 ans, hospitalisée dans le service en même temps que son enfant Paul présente une maladie hémolytique des plus typiques.

Au cours de son enfance, son développement physique a été difficile. Elle a toujours eu des troubles digestifs où dominaient les douleurs abdominales mais qui ne se seraient jamais accompagnés d'ictère. Elle est porteuse d'une hernie crurale droite congénitale. La déformation crânienne dont elle est atteinte avait déjà été remarquée dans son entourage depuis ses premières années.

Elle a été réglée à 12 ans, mais irrégulièrement.

En 1928, à l'âge de 20 ans, elle a une grossesse normale, accouche normalement d'une fille qui paraît bien constituée, pesant 3 kg 500, sans ictère ni subictère, sans grosse rate, mais qui mise en nourrice meurt à 1 mois et demi d'une affection indéterminée.

La mère elle-même quelques jours après l'accouchement à une crise douloureuse articulaire bientôt suivie d'un épisode fébrile à 40°, avec très mauvais état général et apparition brusque d'un ictère. Elle souffre en même temps dans l'hypocondre gauche.

A l'hôpital où elle est traitée, malgré l'absence totale de signes intestinaux et en raison de la fièvre élevée se maintenant pendant plus d'une semaine, d'une grosse rate décelée pour la première fois on la traite pour fièvre typhoïde. Elle a une convalescence très longue, reste ali-

tée pendant six mois, présente de la dyspnée et des palpitations.

En 1934, son état général s'altère de nouveau, son ictère, qui avait persisté après l'épisode précédent subit une accentuation, elle souffre d'un point douloureux gauche bas situé, on fait le diagnostic de pleurite gauche.

Quelques semaines plus tard, elle présente un zona.

En novembre 1935, après une nouvelle grossesse normale, troublée cependant par quelques douleurs dans l'hypochondre droit, elle accouche normalement du petit Paul.

En dehors des épisodes importants mentionnés ci-dessus, l'ictère, aux dires de la malade, a un caractère de variabilité très marquée. En effet, 4 à 5 fois par an, il s'accroît pendant une durée de quinze jours environ. Chaque fois la fatigue, les palpitations l'obligent à s'aliter. Les urines deviennent plus foncées, mais les crises ne sont jamais douloureuses.

A l'examen, le 29 février 1936, la malade se présente avec un ictère net, étendu à tous les téguments, un sub-ictère conjonctival marqué. Son visage, dont les yeux sont un peu bridés, les pommettes saillantes, présente un aspect mongolien, on est surtout frappé par la forme de son crâne ; le front est droit et élevé ; à la palpation, les pariétaux sont un peu saillants, le crâne mesure de la racine du nez à la protubérance occipitale 37 cm. Le tour de tête est normal : 54 cm.

La radiographie du crà (M. Mignon) (Fig. 8), confirme sa forme anormale. Elle révèle surtout un hyperostose localisé aux pariétaux et au frontal, avec aspect dense de la paroi crânienne dont le tissu spongieux du diploé paraît aussi opaque que les couches corticales.

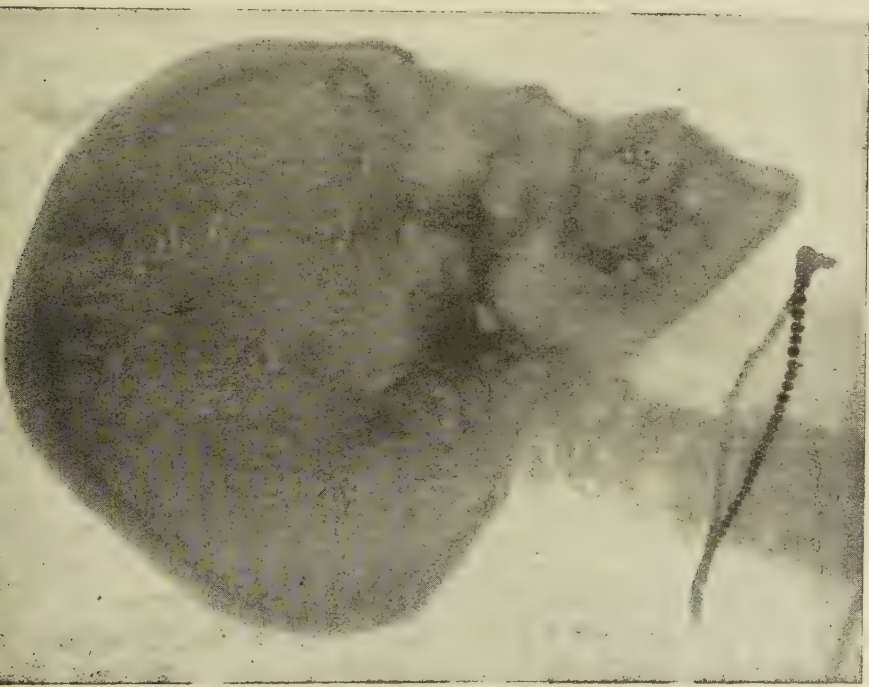
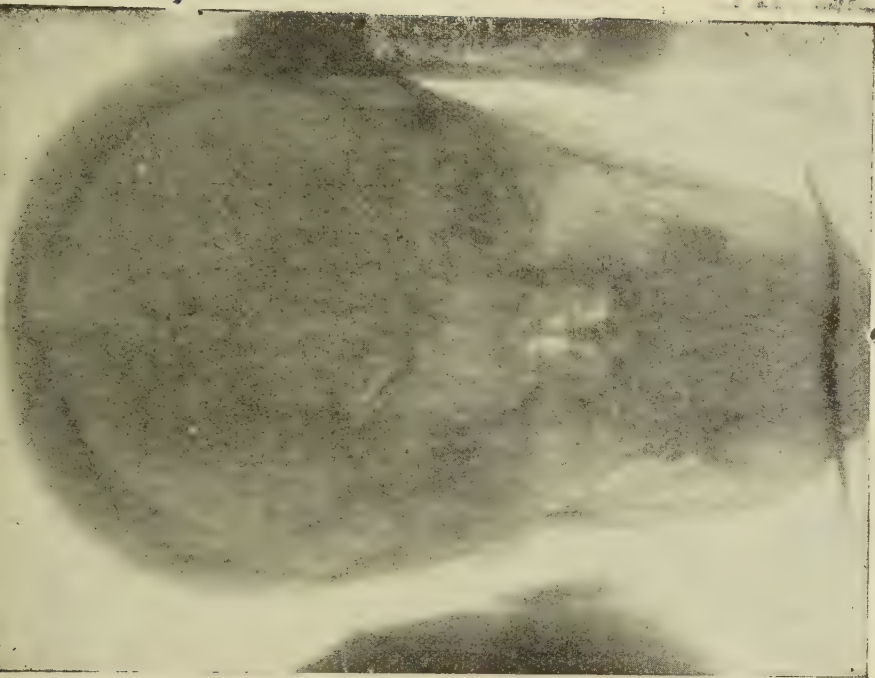


Fig. 8

Marie C... Obs. IX — Hyperostose localisée aux pariétaux et au frontal, avec aspect dense de la paroi crânienne. La selle turcique est allongée d'arrière en avant.



La selle turcique est allongée d'arrière en avant et les apophyses clinoides ont une direction presque horizontales formant toit au-dessus de la fosse pituitaire.

La clinoïde postérieure a un dessin peu net et paraît en partie détruite.

La rate déborde d'un travers de doigt et demi, elle est dure et indolore, ses dimensions sont de 3 cm. 5 sur 10 cm. 5.

Le foie est normal.

L'auscultation cardiaque fait entendre un souffle mésocardiaque, sans propagations, mieux perçu à la base.

Les urines sont foncées.

La température est de 37°3.

Le malade dit être en période de crise.

L'examen du sang donne le résultat suivant : Globules rouges : 2.980.000. Hémoglobine : 60 %. Valeur globulaire : 1. Globules blancs : 4.500. Polynucléaires neutrophiles : 60. Polynucléaires éosinophiles : 0. Basophiles : 0. Grands mononucléaires : 15. Moyens mononucléaires : 15. Lymphocytes : 10. Hématies granuleuses : 12 %. Groupe sanguin A (II).

Un deuxième examen: Glob. r.: 2.980.000. Hem.: 60 %. Val. Glob: 1. G. B.: 7.900. Pol, Neut, 63, Pol, Eos, : 0, Baso. : 0. Grands Mono. : 2. Moy. Mono. : 30. Lympho.: 5. Hematies granuleuses : 12 %.

La malade est du groupe II A.

Résistance globulaire sur sang total : H1 : 6. H2 : 5,8. H3 : 4; sur sang déplasmatisé, H1 : 6,4, H2 : 6,2 ; H3 : 4.

Dosages biologiques : Bilirubine dosée par la méthode d'Hymans Ven den Bergh : 14 mmgr. Cholestérine : 0,08.

CHAPITRE XIV

CONCLUSIONS

I. — La conception d'une maladie hémolytique congénitale et héréditaire, à évolution chronique entrecoupée de crises aiguës, est justifiée par les faits cliniques. Seule elle permet de grouper rationnellement et de rendre plus explicite des manifestations pathologiques qui, isolés, paraissent disparates.

II. — La maladie hémolytique n'inclut pas dans son cadre tous les ictères hémolytiques acquis. Aussi avons nous éliminé de notre travail leurs formes secondaires. Il n'en est pas de même des ictères hémolytiques acquis primitifs dont l'étiologie nous paraît sujette à révision. Nous pensons qu'il s'agit dans la plupart des cas d'une affection congénitale quoique révélée tardivement. Peut-être y aurait-il lieu à l'avenir de tenir compte de cette interprétation et, chez les sujets atteints d'ictère hémolytique paraissant « acquis », de procéder à une étude particulièrement attentive des antécédents personnels et héréditaires et à l'examen systématique des collatéraux.

III. — La maladie hémolytique se caractérise cliniquement et dans ses formes typiques par l'ictère, la splénomégalie, l'anémie. A ces signes s'ajoutent les phénomènes d'insuffisance cardiaque, l'allure subfébrile de la courbe thermique dans l'intervalle des crises, les adénopathies, les anomalies morphologiques, en particulier l'oxycéphalie, enfin et plus rarement l'infantilisme et les dépôts cornéens.

L'inconstance de ces divers signes, surtout celle de l'ictère, leurs associations diverses donnent à la maladie hémolytique un aspect protéiforme qui peut égarer le diagnostic. A côté des formes aisément reconnues, il faut savoir qu'il existe des formes latentes qui ne peuvent être décelées que par l'enquête familiale et les examens de laboratoire.

Cette enquête familiale et l'étude minutieuse dans chaque cas des antécédents personnels du malade font partie, plus que pour toute autre affection, d'un examen clinique bien conduit.

Les examens de laboratoire fournissent les éléments de certitude de la maladie. L'examen hématologique montre l'anémie, la fragilité globulaire, signes inconstants, la présence d'hématies granuleuses en grand nombre, signe essentiel, et surtout les dimensions et la forme anormale des globules rouges. Les dosages biologiques décèlent l'hyperbilirubinémie et l'hypocholestérinémie. Nous avons montré dans ce travail l'intérêt particulier que présentent la ponction sternale sur le vivant, les troubles du métabolisme des

hydrates de carbone et de l'eau. Ils méritent une étude plus approfondie au cours des recherches ultérieures.

IV. — La congestion splénique, l'hémosidérose de la rate, du foie et du rein se rattachent à la destruction globulaire. L'hypertrophie des ganglions et les masses tumorales paravertébrales traduisent une activité compensatrice qui supplée à l'effort régénérateur de la moelle.

V. — Le pronostic de la maladie hémolytique est pour un cas donné imprévisible. Il est assombri par la fréquente constitution d'une lithiasé pigmentaire et des crises de déglobulisation brusques, entraînant une anémie aiguë ou subaiguë souvent mortelle. Ces crises sont surtout fréquentes chez l'enfant. Leur existence est le meilleur argument en faveur de la splénectomie.

VI. — L'étiologie de la maladie hémolytique est tout à fait indépendante d'une infection hérédosyphilitique ou de tout autre antécédent infectieux. C'est sous un angle absolument différent que cette étiologie doit être envisagée : les malades présentent une anomalie globulaire apparue au cours des générations par le phénomène mystérieux encore des mutations.

La transmission de la tare globulaire aux descendants se fait suivant les lois de Mendel et apparaît comme un caractère dominant.

Elle ne se rattache pas à celle du groupe sanguin.

VII. — La splénectomie est la seule thérapeutique efficace de la maladie hémolytique. Les indications doivent en être posées avec soin. La transfusion comporte des dangers que l'on évitera en la prescrivant avec prudence, et en exigeant des donneurs du même groupe que le malade.

Vu, le Doyen :

ROUSSY

Vu, le Président de Thèse :

Robert DEBRE

Vu, le Recteur :

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- Apert.* — De l'hérédité morbide.
- Armingeat et E. Gouyen.* — Déglobulisation provoquée par une transfusion chez un enfant atteint d'ictère hémolytique congénital et de bronchectasie (Soc. de Pédiatrie, Fév. 1934).
- Aubertin.* — Les anémies spléniques. (Annales des lab. Clin. Oct. 1927, n° 5).
- C. Bacaloglu, Marin Enesco et Gheorghiu.* — Ictère hémolytique congénital. Essai de traitement par les lipoides. (Le sang, n° 3, 1933).
- F. Bamatter.* — Recherches anatomo-cliniques sur l'ictère hémolytique constitutionnel familial (Le Sang, n° 1, 1932, 6^e année).
- Bardbett.* — Indications de la splénectomie chez les enfants. (Amer. Jour. of dis. Children. Avril 1922).
- J. M. Baty.* — A case of congenital hemolytic jaundice with unusual percentage of reticulocytes (Amer. Journ. of Med. Sc., avril 1930).
- Colette Baudry.* — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique familial. (Thèse de Paris, 1926, n° 405).
- Benhamou.* — Le diagnostic des ictères hémolytiques. (Paris Médical. 5 août 1933).
- L. Binet.* — Rôle de la rate. Hémolyse et métabolisme (Biologie médicale, octobre 1927).

- Brûle.* — Les ictères hémolytiques acquis (Thèse, Paris, 1909).
- Byfield.* — Ictère hémolytique. Indications for splenectomy. (Mee. Ch. North Amer. Philad. 1921, 622).
- J. Cathala.* — Crise de déglobulisation provoquée par une transfusion de sang chez un enfant atteint d'ictère hémolytique congénital. (Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôp. de Paris, n° 31. 3 nov. 1934).
- J. Cathala, P. Ducas et Abaza.* — Anémie splénique hémolytique et dystrophie crânienne. Syndrome de Gänsslen. (Soc. Méd. des Hôp., 22 nov. 1935).
- Carrie.* — Les syndromes ictériques.
- Chabrol (E.).* — Les ictères, 1932.
— Les splénectomies (Paris Méd., 1922, p. 422).
- Chabrol (E.), Klotz et Sallet (J.).* — Les frontières de l'ictère hémolytique avec grosse rate. Les formes lymphomateuses. (Soc. Méd. des Hôp., 18 et 25 oct. 1935).
- Cheney and Cheney.* — Ictère hémolytique chronique héréditaire. Relation de 8 cas et notes sur la numération et les dimensions des érythrocytes. (Am. Jour. of Med. Sciences. N° 2. Fév. 34).
- P. Chevallier, Guillaume et Jube.* — Anémie hyperchrome gravissime aiguë avec ictère hémolytique. (Le Sang, 707-714, 1932).
- Ciepelowski.* — Un cas d'ictère hémolytique guéri par splénectomie. (Polska Gazeta lekarska, 29 mars 1925).
- Ch. Cocke.* — Chronic familial hemolytic jaundice or Banti's disease ? (Am. Jour. of Med. Sciences Philad., 1925, CLXIX).
- Ch. Cohen.* — Un cas d'ictère hémolytique congénital

- chez un enfant de 4 ans. (La pédiatrie pratique, n° 4, 14 déc. 1934).
- A. Colard.* — Sur un cas d'ictère hémolytique-congénital. (La Pédiatrie, avril 1929).
- Courty et Bernard.* — Un cas d'ictère hémolytique traité par la splénectomie. (Bull. et Mém. de la Soc. de Chir., 1929).
- Dawson of Penn.* — Ictère hémolytique (British Medical Journal, 30 mai 1931, p. 921, et 6 juin 1931. Londres).
- Debre (R.), Lamy (M.) et Mlle Baudry.* — Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1926, série I, p. 1023-1033).
- Degand (J.).* — Ictère hémolytique congénital et son traitement par la splénectomie. (Thèse de Nancy, 1929-30).
- Doll.* — Ueber familiaren hämolytischen ikterus (Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. und Chir., 1927-28).
- Van Dooren Millet et Zanen.* — Un cas d'ictère hémolytique et familial. Etude clinique, hématologique et thérapeutique. (Le Scalpel, déc. 1928-19 janv. 1929).
- Dumas.* — Troubles fonctionnels cardiaques au cours d'un ictère hémolytique. (Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 13 mars 1934).
- Dreyfus.* — Ulcère de jambe dans l'ictère hémolytique. (Schweiz. Med. Woch. LXII, n° 38) (Presse Médicale, 29 oct. 1932).
- Eppinger.* — Über schwer heilbare Fussgeschwüre bei

- Hamolytischen Ikterus. (Klein. Wochenschr., 4 janvier 1930).
- Escudero et Varela.* — La biopsie de la moelle osseuse dans l'ictère hémolytique. (Revista Medica Latino-Americana, t. XII, n° 36, janv. 1927).
- Fécan.* — Ictère hémolytique congénital et infantilisme. (Gazette Médicale de Picardie, mai 1928).
- Fiessinger (N.).* — Les ictères hémolytiques (La Science Médicale pratique, n° 3, 1^{er} février 1935).
- Fiessinger et Brodin.* — La splénectomie dans les processus hémolytiques. (Rapport au XIX^e Congrès français de médecine de Paris, 1927).
- Gänsslen.* — L'ictère hémolytique et la constitution hémolytique (Klin. Wochenschr., 14 mai 1927, p. 929, et Deutsch. Arch. für Klin. Med., 1922, 140-210 H/3/4, 1926, 146 H/1/2).
- Gilbert.* — Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu (Baillière, 1913, p. 242).
- Gilbert Chabrol et Bénard.* — Ictère chronique splénomégalytique traité avec succès par l'ablation de la rate. (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., 25 juillet 1919, p. 789):
Splénectomie dans 48 cas d'ictère hémolytique (Presse Médicale, 10 janv. 1914).
- Grégoire et P. Emile Weil.* — La valeur de l'ictère dans les indications de la splénectomie (Soc. franç. d'hématologie, 2 mars 1932).
- Greig.* — Monographie sur l'oxycéphalie. (Edinb. Med. Jour., juin 1926).
- Grob (M.).* — Contribution à la symptomatologie et à la thérapeutique de l'ictère hémolytique dans l'enfance (Jahrbuch für Kinderheilkunde).

- Guyenot.* — L'hérédité (Doin).
- Hayem.* — De l'ictère infectueux chronique splénomégalique (Presse Médicale, 9 mars 1898).
- Haden.* — Manière de mesurer les globules rouges (Jour. of Lab. and Clin. Med., 1931, 16, 976).
- Heilmann.* — Beitrag zur pathologie des kongenital en haemolytischen Ikterus (Beit. zur pathol. anat., 1924-1925, LXXIII, 493-501).
- Herzen.* — Traitement chirurgical de l'ictère hémolytique (Rouwsskaïak Klinika, janv. 1925).
- Huber.* — Thèse de Paris, 1914.
- Hymans van den Bergh.* — La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin par la méthode de la réaction diazoïque (Presse Méd., 4 juin 1921, n° 45).
- Kismeyer.* — Ictère hémolytique et ulcère de jambe (Soc. de dermat. danoise Hosp. Tid., 1933, 76, n° 51).
- Krumbhaar.* — Fonctions de la rate (Physiological Review, juin 1926).
- Kurzmann.* — Familiärer haemolytischer Ikterus (Wiener Mediz. Wochen., 1925, LXXV, p. 717).
- L. Laederich, H. Mamou et H. Beauchesne.* — Ictère hémolytique congénital et familial ; à propos de deux cas récents traités et guéris par les transfusions massives et la splénectomie. (Paris Méd., n° 41, 13 oct. 1934).
- Landau.* — Rôle de l'hémolyse dans la production de l'ictère parenchymateux (Arch. des mal. de l'app. dig., mars 1928, p. 2).
- Lecene et Deniker.* — Indications et technique de la splénectomie (Jour. de Chirurgie, mars 1924).
- Leenhardt et Mlle Sentis.* — Ictère hémolytique congénital. (Bull. Soc. des Sci. Med. et Biol. de Montpel-

- lier, 1924-25, VI, 164-167).
- Lemieux (R.)*. — Un cas d'ictère hémolytique congénital et familial (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., Univ. de Québec, n° 4, avril 1933).
- Lereboullet, Gournay et Détroit*. — Recherches sur le sang et les urines dans l'ictère physiologique du nouveau-né (Le Nourrisson, n° du 6 nov. 1931).
- Lewis*. — Congenital Hemolytic Jaundice (Med. Amer. Jour., 13-119, 1923).
- Meulengracht*. — Der Chron. hereditäre Ikterus (Leipzig Klinhard, 1922).
- Meyer*. — Über hämolytischen Ikterus (Klin. Woch. n° 27, 2 juillet 1927).
- Mikulowski*. — Oxycéphalie dans l'ictère hémolytique congénital (Arch. de Médecine des Enfants, 1928).
- Minkowski*. — Über eine hereditäre unter dem Bilde eines Chronischen Ikterus mit Urobilinurie Splenomegalie und nerensiderosis verlaufende Affection. (Verhandel d; cong. f. inn Med. Wiesbaden, p. 316, 1900).
- Morawitz*. — Indications de l'extirpation de la rate. (Presse Méd., 24 juin 1922).
- Mosse*. — Pathologie und Therapie des hämolytischen Ikterus (Carl Marhold, 1921).
- Mouriquand, Bernheim et Puig*. — Un cas clinique d'ictère hémolytique. (La Pédiatrie, avril 1929).
- Neuberger*. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique. (Med. Klin., t. XXII, n° 38, 17 sept. 1926).
- Nobécourt, Mathieu et Ricci*. — Un cas d'ictère hémolytique congénital chez un garçon de 11 ans et demi (Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris, 1924, XXII, 247-252).

- Norris G. W. et McMillan T. M.* — Congenital hemolytic Ikterus ; with a repor of four cases occurring in two generations of the same famil. Bull. Amer. Clin. Lab. Penn. Hospital-Philad, 1924, p. 40-44 ; Med. Press, London, 1924, n. s. CXVIII).
- Ryser.* — Ein Fall von hëreditärer, familiärer, häemolytischer Anaemie mit tötlichem ausgang im haemolytischen anfall (Schwweiz. Med. Woch., n° 37, 1924).
- Schupbach (A.).* — Ueber den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Ein Beitrag zu seiner Klinik und Pathogenese (Ergebnisse der Inneren Medz. u. Kinderhk., Berlin, 1924, XXV, p. 821-900).
- Silberberg.* — Résultats définitifs de la splénectomie dans l'ictère hémolytique (Arch. für Klin., 17 août 1932).
- Thaux.* — L'anémie gravissime aiguë fébrile (Thèse de Paris, 1934).
- Wade et Stugard.* — Splenomegalic jaundice with associated change in skull (Med. jour. of Australia, 27 oct. 1928).
- Walkling.* — Ictère congénital chez un enfant avec splénectomie. (The surgical clinics of North America, déc. 1931).
- Walt, Forest et Duthron.* — Chronic hereditary and familial jaundice (Jour. of the Amer. Association, 84, p. 1897, 1925).
- P. Emile Weill et Lamy (M.).* — Remarques sur les incompatibilités sanguines. Fixité de groupes sanguins. Causes des erreurs de détermination. Danger de certains « donneurs universels » (Soc. française

d'hématologie, 1^{er} juin 1932 ; Le Sang, t. VI, n° 7, 1932, p. 810-815).

Widal et Abrami. — Les ictères hémolytiques (Nouveau traité de médecine, p. 251. Masson, 1928).

Widal, De Gennes et Laudat. — Etude clinique et physiopathologique d'un cas d'ictère hémolytique traité par la splénectomie (Presse Médicale, 20 avril 1929, p. 513).

